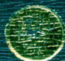
C. D. NENIȚESCU

CHIMIE ORGANICĂ

Vol. II




Ediţie revăzută de: ECATERINA CIORĂNESCU
MIHAI ELIAN

COSTIN D. NENIȚESCU

CHIMIE ORGANICĂ

VOLUMUL II

EDIȚIA A VII-A



EDITURA DIDACTICĂ ŞI PEDAGOGICĂ
BUCUREŞTI

Redactor: ANA GHEORGHIU
Tehnoredactor: TITEL BĂLĂIȚĂ
Grafician: OVIDIU MAGHERAN

CUPRINSUL

PARTEA IV

COMBINAȚII CU DOUĂ SAU MAI MULTE FUNCȚIUNI DIFERITE (FUNCȚIUNI MIXTE)

CONTENTS

PART IV

COMPOUNDS WITH TWO OR MORE FUNCTIONAL GROUPS (MIXED FUNCTIONS)

PART VI

TWO CLASSES OF NATURAL COMPOUNDS

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ IV

СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМИ РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ (СМЕШАННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ)

ЧАСТЬ VI

ДВА КЛАССА ПРИРОДНЫХ ПРОДУКТОВ

PARTEA IV

COMBINAŢII CU DOUĂ SAU MAI MULTE FUNCŢIUNI DIFERITE (FUNCŢIUNI MIXTE)

I. COMBINAŢII CU FUNCŢIUNEA HALOGEN ŞI NITRO, ALĂTURI DE ALTE FUNCŢIUNI

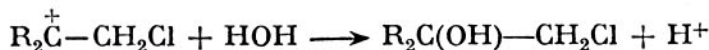
Prezenţa mai multor *grupe funcţionale diferite în aceeaşi moleculă* determină apariţia unor proprietăţi noi. Numeroasele clase de combinaţii cu asemenea *funcţiuni mixte* formează obiectul părţii a IV-a a cărţii de faţă.

1. HALOGENO-ALCOOLI (HALOHIDRINE)

1,2-Halogeno-alcoolii sau *halohidrinele* se obţin prin reacţia dintre olefine şi clor, brom sau iod, în prezenţa apei în exces (iar în cazul iodului şi în prezenţă de oxid de mercur, pentru captarea ionului de iod):



$$R_2C{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{C}{-}CH_2Cl + Cl^-$$



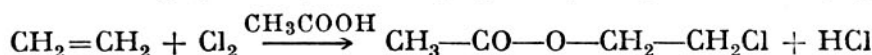
$$R_2\overset{+}{C}{-}CH_2Cl + HOH \longrightarrow R_2C(OH){-}CH_2Cl + H^+$$

Alături de halohidrină se mai formează şi mici cantităţi din produsul de adiţie al halogenului la olefină.

Dacă se înlocuieşte apa, în reacţia dintre olefină şi halogen printr-un alcool sau un acid carboxilic, se obţine un eter sau un ester al halohidrinei:



$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C_6H_5 + Br_2 \xrightarrow{CH_3OH} C_6H_5{-}CH(OCH_3){-}CHBr{-}C_6H_5 + HBr$$



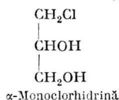
$$CH_2{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{CH_3COOH} CH_3{-}CO{-}O{-}CH_2{-}CH_2Cl + HCl$$

Despre mecanismul acestei adiţii solvolitice, v. vol. I.

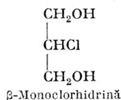
O altă metodă pentru prepararea halohidrinelor constă în tratarea alcoolilor polihidroxilici cu acizii clorhidric, bromhidric sau iodhidric, la cald. Din glicol şi acid clorhidric se formează etilenclorhidrina.

Metoda aceasta serveşte în special la prepararea halohidrinelor poliolilor, de ex. ale glicerinei. Prin tratarea acestui triol cu acid clorhidric, în soluţie

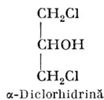
apoasă concentrată, se obține *α-monoclorhidrina*. Izomerul acestei substanțe, *β-monoclorhidrina*, se formează (alături de izomerul α) din alcool alilic prin adiție de acid hipocloros. *α-Diclorhidrina* se obține din glicerină, prin saturare cu acid clorhidric gazos, iar *β-diclorhidrina* din alcool alilic prin adiția clorului.



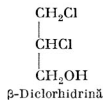
α-Monoclorhidrină



β-Monoclorhidrină



α-Diclorhidrină



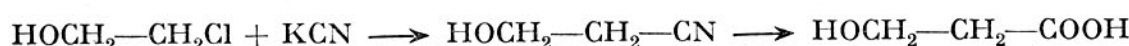
β-Diclorhidrină

Structura monoclorhidrinelor a fost stabilită prin reducere cu amalgam de sodiu: izomerul α se transformă astfel în propilenglicol, $CH_3-CHOH-CH_2OH$, iar izomerul β în 1,3-propandiol, $HOCH_2-CH_2-CH_2OH$. Structura β-diclorhidrinei decurge clar din reacția ei de formare.

Clorhidrinele se mai pot obține și din etilenoxizi cu acid clorhidric, iar iodhidrinele din clorhidrine și iodură de potasiu.

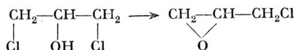
Halohidrinele sînt lichide. Cele conținînd o singură grupă OH pot fi distilate la presiunea normală (etilenclorhidrina, $ClCH_2CH_2OH$, p.f. 129°), iar cele cu două grupe OH, numai în vid. În apă, halohidrinele se dizolvă ușor sau se amestecă în orice proporție.

Grupa hidroxil și atomul de halogen din halohidrine arată reactivitate normală. Din etilenclorhidrină și cianură de potasiu se obține nitrilul acidului β-hidroxipropionic sau acidul hidracrilic, din care, prin hidroliză, se formează acest acid:

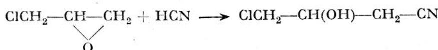


$$HOCH_2-CH_2Cl + KCN \longrightarrow HOCH_2-CH_2-CN \longrightarrow HOCH_2-CH_2-COOH$$

O reacție caracteristică a halohidrinelor cu grupe hidroxil și halogen învecinate este eliminarea de hidracid sub influența hidroxizilor alcalini și alcalino-pămîntoși. Din etilenclorhidrină se formează în această reacție etilenoxidul, descris în alt loc (vol. I). Prin aplicarea procedeului la diclorhidrine se obține *epiclorhidrina*:

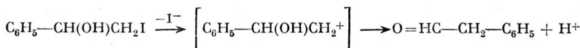


Epiclorhidrina este un ulei insolubil în apă, cu miros dulceag și p.f. 118°. Comportarea chimică se aseamănă cu a etilenoxidului. Cu acid clorhidric conc. trece în α-diclorhidrină, iar cu acid cianhidric dă nitrilul unui hidroxi-halogeno-acid:



Epiclorhidrina servește la fabricarea rășinilor epoxi.

La iodhidrine, eliminarea acidului iodhidric este însoțită uneori de o transpoziție intramoleculară, cu formarea unei aldehide (Tiffeneau, 1907), de ex. în cazul iodhidrinei stirenului:



$$C_6H_5—CH(OH)CH_2I \xrightarrow{-I^-} \left[C_6H_5—CH(OH)CH_2^+\right] \longrightarrow O{=}HC—CH_2—C_6H_5 + H^+$$

Reacția aceasta are loc sub influența azotatului de argint sau de mercur, care extrag ionul de iod formînd cu el o iodură insolubilă. În cationul format astfel se produce migrarea grupei fenil, conform mecanismului discutat în alt loc (vol. I).

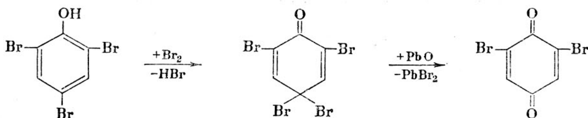
2. HALOGENO-FENOLI

Prin clorurarea directă a fenolului dizolvat în acid acetic glacial sau în cloroform se obține un amestec de *o*-clorfenol și *p*-clorfenol. La fel se comportă fenolul și la bromurare. Cu cantități mai mari de halogen, se obțin derivații 2,4-dihalogenați și 2,4,6-trihalogenați. Continuînd halogenarea în prezența unui catalizator, cum este $SbCl_5$, se poate introduce un al patrulea și un al cincilea atom de halogen, în pozițiile 3 și 5, înlocuindu-se astfel toți atomii de hidrogen ai nucleului.

Pentru a obține *o*-clorfenolul, liber de izomerul *para*, se sulfonează întîi fenolul și se clorurează acidul *p*-fenolsulfonic obținut; grupa sulfonică se elimină apoi cu vapori de apă supraîncălziți.

Ionul de fenoxid reacționează mai ușor cu halogenii decît fenolul liber. Prin tratarea unei soluții diluate de fenol în apă sau unei soluții de fenoxid de sodiu cu apă de brom, se formează instantaneu 2,4,6-tribromfenolul, sub forma unui precipitat alb. Acesta servește la recunoașterea și la dozarea fenolului.

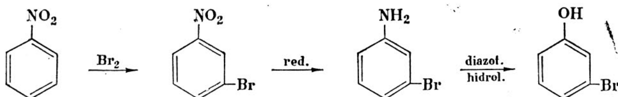
Cu un exces de apă de brom, în soluție diluată, se formează „tribrom-fenol-bromul", o substanță de tipul intermediarilor substituției aromatice electrofile:



Structura tribrom-fenol-bromului rezultă din reacția cu oxidul de plumb, care duce la dibromchinonă. După cum se vede, la bromurarea ionului de fenoxid, al patrulea atom de brom nu intră în poziția *meta*, ca în fenolul liber, ci reacționează în alt mod. Acidul sulfuric concentrat produce o izomerizare a tribrom-fenol-bromului, cu formare de 2,3,4,6-tetrabromfenol.

Iodul nu reacţionează direct cu fenolii. Dacă se tratează însă fenolul, în soluţie alcalină, cu iod şi iodat alcalin, şi se acidulează această soluţie, se obţine un amestec de *o*- şi *p*-iodfenol, alături de derivaţii di- şi triioduraţi. La acelaşi rezultat se ajunge şi tratînd fenolul cu iod în prezenţa oxidului de mercur. Rolul agentului oxidant este de a îndepărta acidul iodhidric format în reacţia de substituţie.

Halogeno-fenoli puri se obţin şi din halogeno-amine aromatice sau din amino-fenoli, prin diazotare şi înlocuirea grupei diazo cu hidroxil sau halogen. *m*-Bromfenolul se prepară pe următoarea cale ocolită:



Monoclor- şi monobrom-fenolii sînt substanţe lichide sau solide, cu puncte de topire scăzute, distilabile (*o*-clorfenolul, p.t. 9°, p.f. 176°; *p*-clorfenolul, p.t. 43°, p.f. 217°). Clorfenolii au un miros puternic, neplăcut şi foarte persistent.

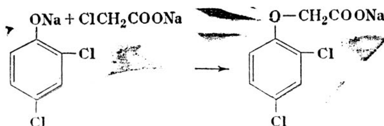
Halogeno-fenolii sînt acizi mai puternici decît fenolii simpli. Ei descompun carbonatul de sodiu, spre deosebire de fenolii simpli.

Prin topirea halogeno-fenolilor cu hidroxizi alcalini se obţin fenoli dihidroxilici; astfel, din *o*-clorfenol se formează pirocatechina. Grupa hidroxil nu mai intră însă numai în locul atomului de halogen, ci toţi trei clorfenolii dau la topitura alcalină şi resorcină. (Despre mecanismul acestei reacţii v. p. 42.)

Unii dintre fenolii halogenaţi sînt antiseptici foarte eficace. În special servesc în acest scop *p*-clor-*m*-cresolul şi *p*-clorxilenolul-sim. (3,5-dimetil-4-clorfenolul).

Pentaclorfenolul (p.t. 189°) este un fungicid puternic, folosit la conservarea lemnului. Se obţine din hexaclorbenzen prin hidroliză cu hidroxid de sodiu.

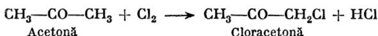
Un derivat din această clasă, cu aplicaţii importante, este *acidul 2,4-diclorfenoxiacetic*, numit şi „2,4-D", care se obţine uşor din 2,4-diclorfenol şi acid cloracetic, în soluţie alcalină:

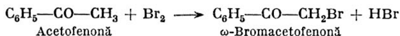


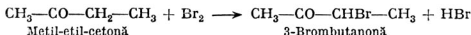
Acest compus serveşte ca erbicid selectiv, în agricultură, fiindcă are proprietatea de a omorî dicotiledonatele (din care fac parte majoritatea buruienilor) fără a vătăma monocotiledonatele (graminee, cereale). Se aplică prin stropirea plantelor cu o soluţie foarte diluată a sării de sodiu.

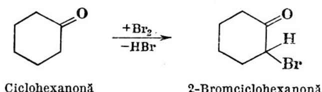
3. HALOGENO-ALDEHIDE ŞI HALOGENO-CETONE

1. *a.* Prin halogenare directă se pot introduce atomi de clor, brom sau iod în moleculele aldehidelor şi cetonelor în poziţia α faţă de grupa carbonil:





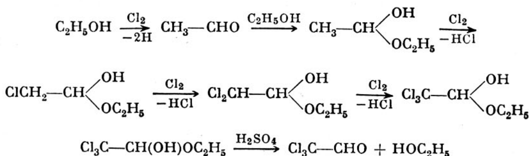




Reacţiile formulate mai sus au loc sub influenţa catalizatorilor acizi (de obicei în soluţie apoasă). Cu un exces de halogen se obţin derivaţi dihalogenaţi, trihalogenaţi şi polihalogenaţi. În prezenţa catalizatorilor bazici se formează direct compuşii trihalogenaţi de tipul $R-CO-CCl_3$, care, sub acţiunea bazelor tari, suferă însă uşor reacţia haloformă (v. mai departe). (Despre mecanismul reacţiilor de halogenare ale cetonelor, v. cap. „Tautomerie. Prototropie. Carbanioni".)

b. Aldehidele alifatice inferioare reacţionează energic cu clorul şi bromul; de aceea se utilizează ca materii prime în reacţiile de halogenare polimerii lor mai puţin reactivi. Astfel, pentru obţinerea bromacetaldehidei se porneşte de la paracetaldehidă. Clorurarea acetaldehidei se efectuează cel mai bine în prezenţa unui acid tare (clorhidric, sulfuric), care polimerizează întîi aldehida la paracetaldehidă. După cantitatea de clor introdusă se pot obţine cloracetaldehida, dicloracetaldehida sau cloralul.

Un procedeu vechi (Liebig), dar încă utilizat, constă în clorurarea etanolului. Se formează întîi acetaldehidă, care reacţionează imediat cu excesul de alcool dînd semiacetal (şi în parte acetal), protejîndu-se astfel grupa carbonil. Reacţia poate fi oprită la oricare din cele trei etape consecutive. Pentru a obţine cloral este necesar să se introducă un exces de clor şi să se ridice temperatura. Din semiacetalul astfel format se pune în libertate cloralul, prin tratare cu acid sulfuric concentrat:



La clorurarea etanolului în mediu bazic se formează cu mare ușurință cloralul, care însă nu poate fi izolat din cauza trecerii sale rapide în cloroform (v. mai jos).

2. Aldehide și cetone halogenate se pot obține prin adiția hidracizilor la aldehide și la cetone nesaturate. Din acroleină și acid clorhidric se formează aldehida β-clorpropionică:



$$CH_2{=}CH{-}CHO + HCl \longrightarrow ClCH_2{-}CH_2{-}CHO$$

În aceste adiții, atomul de halogen ocupă poziția cea mai depărtată posibilă față de grupa carbonil.

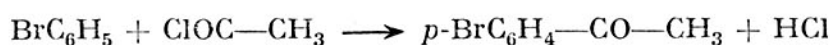
Prin adiția halogenilor la aldehide și la cetone nesaturate, se obțin derivați carbonilici dihalogenați.

3. Cetone aromatice halogenate se obțin prin reacția Friedel-Crafts. Din benzen și clorura acidului cloracetic, în prezența clorurii de aluminiu, se formează cloracetofenona:



$$C_6H_6 + ClOC{-}CH_2Cl \longrightarrow C_6H_5{-}CO{-}CH_2Cl + HCl$$

Prin această metodă se pot obține și cetone aromatice halogenate în nucleu. Din brombenzen și clorură de acetil se formează *p*-bromacetofenona, fiindcă atomul de halogen legat de un inel aromatic nu reacționează în aceste condiții:



$$BrC_6H_5 + ClOC{-}CH_3 \longrightarrow p\text{-}BrC_6H_4{-}CO{-}CH_3 + HCl$$

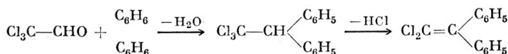
Proprietăți. Aldehidele clorurate, cum sînt *cloracetaldehida*, $ClCH_2{-}CHO$ (p.f. 85°) și *dicloracetaldehida*, $Cl_2CH{-}CHO$ (p.f. 90°), sînt lichide distilabile. La fel și cetonele clorurate și bromurate. ω-*Cloracetofenona*, $C_6H_5{-}CO{-}CH_2Cl$, este o substanță cristalizată (p.t. 59°, p.f. 244°).

Cetonele α-monohalogenate, ca de ex. bromacetona și cloracetofenona sînt puternic lacrimogene.

Aldehidele clorurate se polimerizează în același mod ca aldehidele alifatice. Cloralul, de ex., se transformă la conservare într-o masă amorfă solidă, care se poate depolimeriza prin distilare uscată.

Despre tendința aldehidelor clorurate de a forma cu apa produși de adiție stabili, cristalizați, și despre proprietățile acestora s-a vorbit mai înainte (vol. I). Cel mai bine cunoscut dintre acești compuși este *hidratul de cloral*, $Cl_3C{-}CH(OH)_2$; o combinație similară dă și *tricloracetona*, $Cl_3C{-}C(OH)_2{-}{-}CH_3$. Hidratul de cloral este un hipnotic slab.

Cloralul se condensează cu hidrocarburi aromatice, sub influența acidului sulfuric după schema trimoleculară (vol. I). Triclor-difeniletanul format elimină ușor acid clorhidric, la distilare, și trece în diclor-difeniletenă:



$$Cl_3C{-}CHO + \begin{matrix} C_6H_6 \\ C_6H_6 \end{matrix} \xrightarrow{-H_2O} Cl_3C{-}CH\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix} \xrightarrow{-HCl} Cl_2C{=}C\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix}$$

Reacția haloformă. O reacție specifică a aldehidelor și cetonelor trihalogenate la atomul de carbon învecinat cu carbonilul este scindarea lor hidroli-

tică sub acțiunea bazelor. Prepararea bine cunoscută a cloroformului, prin clorurarea etanolului sau a acetonei în prezență de alcalii (vol. I), se bazează pe această reacție:



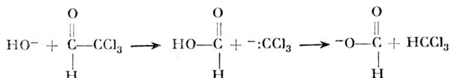
$$Cl_3C—CHO + NaOH \longrightarrow Cl_3CH + HCOONa$$



$$Cl_3C—CO—CH_3 + NaOH \longrightarrow Cl_3CH + CH_3—COONa$$

Bromalul, $Br_3C—CHO$, reacționează în mod asemănător sub acțiunea alcaliilor. La triiod-derivați, tendința de rupere a legăturii C—C este atît de pronunțată încît triiodacetaldehida și compușii similari nici nu pot exista (v. prepararea iodoformului).

Mecanismul reacției haloforme este o deslocuire bimoleculară a unui anion prin altul (Hammett):



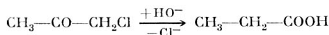
$$HO^- + H—C(=O)—CCl_3 \longrightarrow HO—C(=O)—H + ^-:CCl_3 \longrightarrow ^-O—C(=O)—H + HCCl_3$$

Reacția haloformă servește la transformarea metil-cetonelor, cu formula generală $R—CO—CH_3$, în acizii $R—COOH$. Pentru aceasta nu este necesar să se izoleze derivatul trihalogenat, ci se tratează cetona, la rece, cu o soluție alcalină de hipoclorit sau hipobromit de sodiu în exces. Metoda se poate aplica și la metil-cetonele nesaturate, cum este benzilidenacetona, din care se formează acidul cinamic:



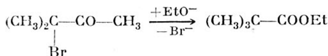
$$C_6H_5CH=CHCOCH_3 \longrightarrow C_6H_5CH=CHCOCCl_3 \longrightarrow C_6H_5CH=CHCOOH + HCCl_3$$

Transpoziția Favorski (1894). Cetonele α-halogenate, tratate cu hidroxizi alcalini, se transformă în acizi carboxilici:



$$CH_3—CO—CH_2Cl \xrightarrow[-Cl^-]{+HO^-} CH_3—CH_2—COOH$$

iar cu etoxid de sodiu ele se transformă în esteri:

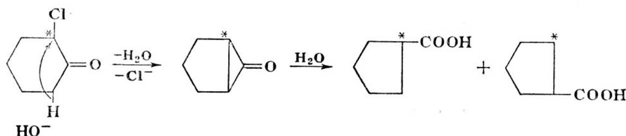


$$(CH_3)_2C(Br)—CO—CH_3 \xrightarrow[-Br^-]{+EtO^-} (CH_3)_3C—COOEt$$

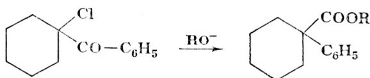
Metoda aceasta este utilă pentru sinteze de acizi, în special cu carboxilul legat de un carbon terțiar.

S-a dovedit că, cel puțin în unele cazuri, transpoziția Favorski decurge printr-un intermediar cu inel ciclopropanonic. Astfel, în cazul α-clorciclohexanonei, intermediarul are o formă simetrică și se poate deci rupe hidrolitic în două moduri diferite, ducînd însă la același produs de reacție. Într-adevăr, marcîndu-se atomul de carbon de care este legat clorul, s-a obținut

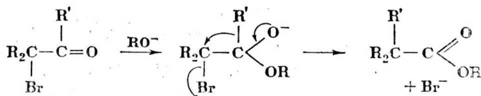
un acid ciclopentan-carboxilic ce conține în părți egale ^{14}C în poziția α și în poziția β față de carboxil (Loftfield, 1950):



Evident acest mecanism nu poate fi valabil la halogeno-cetonele care nu posedă un atom de hidrogen în poziția α, ca de ex. la clorciclohexil-fenil-cetonă (Stevens și Farkas, 1952):

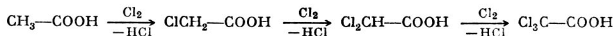


Un mecanism posibil, în acest caz, este:

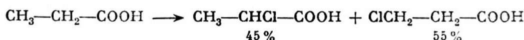


4. HALOGENO-ACIZI

Metode de preparare. 1. *Halogenare directă. a. Metode homolitice.* Prin acțiunea clorului asupra acidului acetic, la lumina soarelui sau lumină artificială, se obține *acidul cloracetic*, iar prin halogenare mai înaintată, *acizii diclor-* și *tricloracetici :*



Omologii acidului acetic dau prin halogenare fotochimică amestecuri de acizi halogenați. Din acid propionic, de ex., se obține, prin clorurare în soluție de tetraclorură de carbon, la lumina soarelui, un amestec greu de separat al acizilor α-clor- și β-clorpropionic:



Din acidul *n*-butiric se obțin, în mod similar, cei trei izomeri α, β, γ, în proporția: 10%, 45% și 45%. Din cauza aceasta metoda clorurării fotochimice se aplică numai rar în sinteze. Rezultate similare se obțin prin clorurarea acizilor cu clorură de sulfuril.

b. Metode heterolitice. Prin halogenarea clorurilor sau bromurilor de acizi se obţin *acizi α-halogenaţi.* O metodă mult utilizată constă în tratarea acidului organic cu fosfor roşu şi brom la început la rece, apoi la 80°. Intermediar se formează tribromură de fosfor care transformă acidul în bromura acidă; aceasta este apoi substituită de brom în poziţia α faţă de carboxil (reacţia Hell-Volhard-Zelinski):



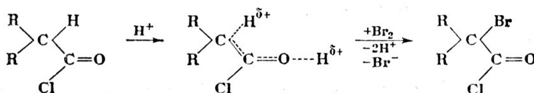
$$R—CH_2—COOH + P + Br_2 \longrightarrow R—CHBr—COBr + HPO_3 + HBr$$

Produsul reacţiei, bromura acidului α-bromurat, se transformă cu apă în acidul liber sau, cu alcool, în esterul acestuia.

O variantă mai modernă a metodei constă în transformarea acidului în clorură acidă, prin tratarea sa cu clorură de tionil, şi adăugarea bromului peste acest derivat în stare brută.

Metoda bromurării în poziţia α a acizilor are întinse aplicaţii. Din acid butiric se obţine acidul α-brombutiric, din acid stearic acidul α-bromstearic, iar din acid adipic acidul α,α'-dibromadipic etc. Dacă acidul conţine doi atomi de hidrogen în poziţia α, ambii pot fi înlocuiţi cu brom, prin modificarea proporţiei reactanţilor şi a timpului de reacţie. În acidul izobutiric, $(CH_3)_2CH—COOH$, nu se poate introduce decît un singur atom de brom, iar acidul trimetilacetic (sau acidul pivalic), $(CH_3)_3C—COOH$, nu este substituibil pe această cale. Metoda poate deci servi şi pentru stabilirea structurii acizilor.

Reacţia Hell-Volhard-Zelinski decurge, cu mare probabilitate, printr-un mecanism de substituţie electrofilă directă a atomului de hidrogen din poziţia α a clorurii acide. Desprinderea acestui hidrogen ca proton este catalizată de acizi (H. Kwart, 1964):



Stare de tranziţie

c. Acidul malonic şi esterii săi pot fi halogenaţi deosebit de uşor prin tratare cu clorură de sulfuril, cu brom, sau cu iod şi acid iodic:



$$CH_2(COOH)_2 + Br_2 \longrightarrow BrCH(COOH)_2 + HBr$$

Reacţia se aplică şi la derivaţii alchilaţi ai esterului malonic, care pot fi apoi transformaţi în acizi monocarboxilici α-halogenaţi:



$$R—CH(COOR)_2 \longrightarrow R—CBr(COOR)_2 \longrightarrow R—CHBr—COOH$$

d. Prin bromurarea acidului benzoic, se obţine acidul *m*-brombenzoic. Grupa carboxil fiind un substituent de ordinul II, care îngreuiază substituţia, reacţia are loc numai la temperatură mai înaltă, în prezenţă de catalizatori cum este ferul. Acizii benzoici halogenaţi în poziţiile *orto* şi *para* se obţin din clor- sau brom-toluenii respectivi, prin oxidarea grupei metil.

2. Oxidarea halohidrinelor, precum și a aldehidelor halogenate, duce la acizi halogenați. Din cloral se obține prin oxidare cu acid azotic acidul tricloracetic; din aldehida β-clorpropionică se formează, în mod asemănător, acidul β-clorpropionic:

$$Cl_3C—CHO \longrightarrow Cl_3C—COOH$$

$$ClCH_2—CH_2—CHO \longrightarrow ClCH_2—CH_2—COOH$$

3. Acizii nesaturați se transformă în acizi halogenați, prin adiția acizilor clorhidric, bromhidric sau iodhidric. Halogenul intră în poziția cea mai depărtată de carboxil; din acizii α,β-nesaturați se obțin deci acizii β-halogenați:

$$\underset{\text{Acid crotonic}}{CH_3—CH{=}CH—COOH} + HBr \longrightarrow \underset{\text{Acid β-brombutiric}}{CH_3—CHBr—CH_2—COOH}$$

$$\underset{\text{Acid fumaric}}{HOOC—CH{=}CH—COOH} + HBr \longrightarrow \underset{\text{Acid bromsuccinic}}{HOOC—CHBr—CH_2—COOH}$$

Prin adiția halogenilor la acizii nesaturați se formează acizii dihalogenați.

4. Hidroxi-acizii, tratați cu hidracizi, trec în acizi halogenați. Din acidul hidracrilic și acid iodhidric se obține acidul β-iodpropionic:

$$HOCH_2—CH_2—COOH + HI \longrightarrow ICH_2—CH_2—COOH + H_2O$$

α-Hidroxi-acizii nu reacționează astfel decît cu pentaclorură sau pentabromură de fosfor.

5. Acizii iodurați se pot obține prin schimb de halogen între acizii clorurați și bromurați sau esterii lor și iodură de sodiu sau de potasiu:

$$ClCH_2—COOH + NaI \longrightarrow ICH_2—COOH + NaCl$$

Proprietăți. Acizii halogenați sînt, în majoritatea lor, substanțe solide, frumos cristalizate, cu puncte de topire joase. Pot fi distilați, cei inferiori la presiunea normală, cei superiori în vid.

În apă, acizii halogenați inferiori sînt solubili. Toți acizii halogenați sînt acizi mai puternici decît acizii nehalogenați corespunzători.

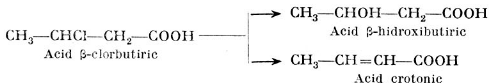
Acizii halogenați, în special acidul tricloracetic și monoiodacetic, au o acțiune corozivă puternică asupra pielei. Esterii acizilor halogenați cum sînt *bromacetatul de etil*, $BrCH_2COOC_2H_5$, și *iodacetatul de etil*, $ICH_2COOC_2H_5$, au proprietăți lacrimogene puternice.

1. Grupa carboxil, în acizii halogenați, reacționează normal și poate fi transformată, prin metodele obișnuite, în halogenuri acide, esteri, amide etc. La fel și atomii de halogen prezintă reacțiile normale.

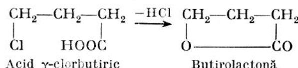
2. Hidroliza alcalină a acizilor halogenați duce în general la hidroxi-acizi. Cum însă diferitele clase de acizi halogenați reacționează caracteristic, reacția cu alcaliile poate servi pentru a stabili poziția atomului de halogen față de carboxil. Acizii α-halogenați se hidrolizează ușor, uneori numai prin încălzire cu apă, și dau α-hidroxi-acizi:

$$\underset{\text{Acid α-brompropionic}}{CH_3—CHBr—COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3—CHOH—COOH}$$

Acizii β-halogenați reacționează la fel, însă pe lîngă hidroxi-acizi se formează și acizi nesaturați, prin eliminare de hidracid. Această reacție de eliminare poate deveni, în anumite condiții, reacția principală sau unică:

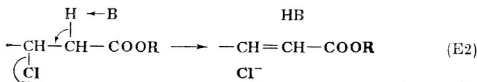


Acizii γ- și δ-halogenați dau, prin tratare cu alcalii, *lactone*:

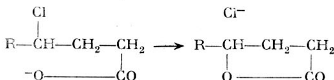


Despre mecanismul reacțiilor de hidroliză a acizilor α-halogenați, v. p. 146.

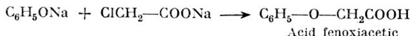
Formarea ușoară a acizilor nesaturați din acizii β-halogenați, printr-o reacție de eliminare de tip E2 (vol. I), se datorește activării (acidificării) unui proton din poziția α prin cei doi substituenți vecini (Cl și COOH), ambii atrăgători de electroni:



Formarea lactonelor din acizii γ- și δ-halogenați are loc prin reacții de substituție intramoleculară cu mecanism SN2:



3. Cu alcoxizii sau cu fenoxizii metalelor alcaline, acizii halogenați, și la fel esterii lor, reacționează întocmai ca derivații halogenați reactivi, dînd eteri ai hidroxi-acizilor:



4. De asemenea, acizii halogenați formează, cu amoniacul, amino-acizi. Cu cianuri alcaline acizii halogenați (sub formă de săruri) reacționează normal, dînd acizi-nitrili. Din acid cloracetic și cianură de sodiu se obține astfel acidul cianacetic, NC—CH_2—COOH sau mononitrilul acidului malonic.

Asemenea reacții ale atomilor de halogen nu se produc, firește, cînd halogenul este legat de un nucleu benzenic, naftalinic etc.

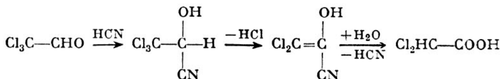
Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul monocloracetic*, $ClCH_2$—COOH, formează cristale frumoase, higroscopice, cu p.t. 61°; p.f. 189°.

Se prepară prin clorurarea acidului acetic la întuneric, în prezență de iod, sulf sau fosfor. Industrial acidul monocloracetic se obține din tricloretenă, prin hidroliză cu acid sulfuric de 90%, la 180°:

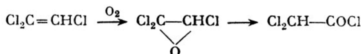


Acidul monocloracetic servește la fabricarea unor medicamente (barbiturice) și erbicide (2,4-D).

Acidul dicloracetic (lichid, p.f. 194°) se prepară prin acțiunea cianurii de potasiu asupra hidratului de cloral. Mecanismul probabil al reacției este următorul (V. Franzen, 1959):



Clorura acidului dicloracetic se obține din tricloretenă, prin autoxidare. Intermediar se formează probabil un epoxid, care se izomerizează:



Acidul dicloracetic servește în sinteza antibioticului cloramfenicol (v. p. 345).

Acidul tricloracetic (p.t. 58°, p.f. 196°) se prepară prin clorurarea directă a acidului acetic sau prin oxidarea cloralului. Acidul acesta se descompune, prin încălzire cu dimetilanilină sau chiar prin fierberea soluției sale apoase, în cloroform și bioxid de carbon:



Acizii tribromacetic (p.t. 130°) și *triiodacetic* (cristale galbene, cu punct de descompunere la circa 150°) se decarboxilează în mod asemănător, dar mai ușor.

Acizi fluorurați. Acidul fluoracetic, FCH_2-COOH, are p.t. 31—32°; p.f. 167—168,5°. Se obține prin hidroliza esterilor sau amidei sale, care se obțin din esterii sau amida acidului cloracetic, prin încălzire cu fluorură de potasiu. Fluoracetatul de sodiu este una dintre cele mai puternice otrăvuri cunoscute (1 mg omoară un șobolan de 200 g). Toxicitatea se datorește inhibării reacțiilor din ciclul acidului citric (v. acolo). Se găsește în planta sud-africană *Dichapetalum cymosum* și în alte plante exotice, ale căror frunze sînt otrăvitoare pentru animale.

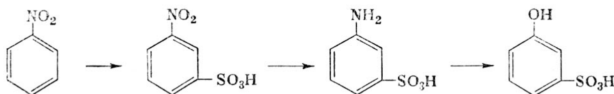
Acidul trifluoracetic, CF_3-COOH, p.f. 72°, se obține prin oxidarea cu permanganat a unor compuși conținînd grupa CF_3, cum sînt $C_6H_5CF_3$ sau $CF_3CCl=CCl_2$ sau prin electroliza unei soluții de anhidridă acetică în acid fluorhidric anhidru. Este un acid foarte tare. Tratat cu P_2O_5 trece în anhidrida $(CF_3CO)_2O$, care se utilizează, întocmai ca și acidul liber, drept catalizator în reacții de esterificare etc. Ionul de trifluoracetat nu este toxic.

5. ACIZI FENOLSULFONICI. NITROFENOLI

Acizii o-fenolsulfonic și *p-fenolsulfonic* se formează împreună prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra fenolului, la 100°. Dacă această acțiune este de scurtă durată, se obține un amestec în care predomină izomerul *orto*; dacă însă se prelungește sulfonarea timp de 24 ore, la 100° sau la temperatură mai ridicată, se obține practic numai acid *p*-fenolsulfonic. Comportarea aceasta se explică prin reversibilitatea reacției de sulfonare (vol. I); întîi ia naștere izomerul *orto*, fiindcă viteza sa de formare este mai mare; în amestecul de reacție se stabilește însă un echilibru între fenol, cei doi acizi sulfonici izomeri și acidul sulfuric, de aceea, cînd timpul de contact este lung, se formează, pe socoteala izomerului *orto*, acidul *p*-fenolsulfonic termodinamic mai stabil.

Acizii fenolsulfonici formează cristale higroscopice, ușor solubile în apă. Acidul *o*-fenolsulfonic servește la prepararea pirocatechinei.

Acidul m-fenolsulfonic se obține din acidul *m*-anilinsulfonic (acid metanilic), prin diazotare și fierberea soluției:

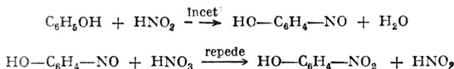


Prin sulfonarea mai energică a fenolului se obține acidul 2,4-fenoldisulfonic, iar sulfonarea cu oleum duce la acidul 2,4,6-fenoltrisulfonic.

Importanță ca intermediari în fabricarea coloranților azoici au acizii naftolsulfonici (v. „Coloranți azoici").

Nitrofenoli. Nitrarea directă a fenolilor decurge cu deosebită ușurință, după cum s-a mai spus (vol. I). Această reacție nu necesită un amestec de acid azotic și sulfuric, ca majoritatea nitrărilor aromatice, ci ea poate fi efectuată cu acid azotic diluat. Din fenol se obține un amestec de *o*-nitrofenol și *p*-nitrofenol; nitrarea cu acid azotic mai concentrat duce la 2,4-*dinitrofenol* și la 2,4,6-*trinitrofenol* sau *acid picric.*

Prin măsurători cinetice s-a dovedit că reacția de nitrare a fenolilor cu acid azotic diluat este catalizată de acidul azotos. Dacă acidul azotic folosit nu conține urme de acid azotos, reacția de nitrare prezintă o perioadă de inducție lungă, pînă ce se formează puțin acid azotos prin oxidarea fenolului. În cea mai mare parte această reacție decurge în două faze: o nitrozare a fenolului urmată de o oxidare, în care se formează acid azotos (Hughes și Ingold):



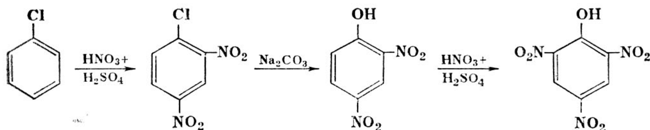
$$C_6H_5OH + HNO_2 \xrightarrow{\text{încet}} HO—C_6H_4—NO + H_2O$$

$$HO—C_6H_4—NO + HNO_3 \xrightarrow{\text{repede}} HO—C_6H_4—NO_2 + HNO_2$$

Mersul acesta al reacției se explică prin ușurința extrem de mare cu care reacționează nucleul fenolic (la fel și derivații N-alchilați ai anilinei) în substituțiile electrofile; din cauza

aceasta, reacția de nitrozare are loc chiar în soluții slab acide, în care concentrația ionului de nitroniu NO_2^+ este prea mică spre a putea da naștere unei reacții de nitrare propriu-zise, dar în care există o concentrație suficientă de N_2O_3 sau N_2O_4 spre a produce ionul de nitrozoniu, NO^+, care este reactantul propriu-zis în reacția de nitrozare.

Acidul picric nu se obține, în mod satisfăcător, prin nitrarea directă a fenolului cu acid azotic concentrat, din cauza oxidării energice care are loc simultan. De aceea se efectuează nitrarea în două faze consecutive, întîi cu acid azotic diluat și apoi cu amestec sulfonitric. După un alt procedeu se tratează întîi fenolul cu acid sulfuric concentrat, obținîndu-se acidul 2,4-fenol-disulfonic, și se adaugă apoi acid azotic în amestecul de reacție. În reacția ce urmează, grupele sulfonice sînt înlocuite prin grupe nitro (reacția de sulfonare fiind reversibilă, iar cea de nitrare ireversibilă). O a treia metodă pentru obținerea acidului picric pornește de la clorbenzen:



În 2,4-dinitro-clorbenzenul, care se formează ca intermediar în acest proces, atomul de clor este activat prin grupele nitro din pozițiile *orto-para*, așa că el poate fi ușor înlocuit cu grupa hidroxil, prin hidroliză.

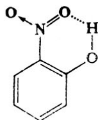
m-Nitrofenolul, care nu se poate obține prin nitrare directă, se prepară din *m*-nitroanilină, prin diazotare și fierberea soluției.

Proprietăți. 1. Nitrofenolii sînt substanțe solide, frumos cristalizate: *o*-nitrofenolul are p.t. 45°; *m*-nitrofenolul, p.t. 96°; *p*-nitrofenolul, p.t. 114°; 2,4-dinitrofenolul, p.t. 115°; 2,4,6-trinitrofenolul sau acidul picric, p.t. 122°.

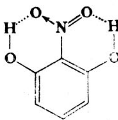
2. *Chelatizare în o-nitrofenoli.* *o*-Nitrofenolul se deosebește mult de *m*- și *p*-nitrofenoli, în unele din proprietățile sale fizice. Așa de exemplu, punctul de fierbere al *o*-nitrofenolului este de numai 214°, în timp ce al *p*-nitrofenolului este 295° (cu descompunere). (La alți izomeri *orto*, *meta*, *para*, punctele de fierbere nu diferă, de obicei, cu mai mult de 10°; v. de ex. punctele de fierbere ale celor trei cresoli, vol. I.) *o*-Nitrofenolul este distilabil cu vapori de apă și poate fi astfel ușor separat de izomerul *para* care se formează odată cu el în reacția de nitrare a fenolului. Pe de altă parte, solubilitatea în apă a *o*-nitrofenolului, la 60°, este numai circa 1/5 din aceea a *p*-nitrofenolului, în timp ce solubilitatea sa în benzen este de 127 ori mai mare decît aceea a izomerului *para*. Nu se observă asemenea deosebiri între *m*- și *p*-nitrofenoli.

Din toate acestea rezultă că *o*-nitrofenolul este mult mai puțin polar decît izomerii săi. Deosebirile acestea de comportare se datoresc formării

unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică) în *o*-nitrofenoli, în timp ce *m*- şi *p*-nitrofenolii formează legături de hidrogen intermoleculare. Aceştia din urmă dau naştere, în dizolvanţi nepolari, la asociaţii moleculare normale la fel ca fenolii simpli sau formează legături de hidrogen cu moleculele dizolvantului, cînd acestea conţin oxigen, ca în cazul apei.



o-Nitrofenol



2-Nitroresorcină

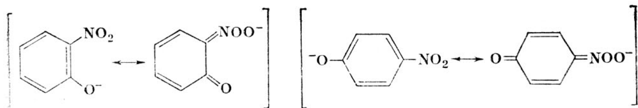
Fenomenul chelatizării este încă şi mai pronunţat la 2-nitroresorcină (al cărei punct de fierbere este 234°, mai scăzut chiar decît al resorcinei, 281°).

3. Nitrofenolii sînt acizi mai tari decît fenolii corespunzători nenitraţi. Acidul picric este un acid aproape de tăria acizilor minerali (pentru amănunte v. p. 24).

4. *Culoarea* nitrofenolilor a fost mult studiată. Mulţi nitrofenoli sînt incolori sau aproape incolori (*m*- şi *p*-nitrofenolii, 2,4-dinitrofenolul); alţii sînt coloraţi galben (*o*-nitrofenolul, acidul picric). Apariţia culorii este legată de ionizare. Astfel acidul picric poate fi obţinut într-o formă aproape incoloră, prin recristalizare din acid clorhidric concentrat sau din ligroină. Cristalele acestea se colorează însă, după cîtva timp, galben sub acţiunea umezelii din aer. În apă, alcool şi eter, acidul picric formează soluţii galbene. Culoarea *o*-nitrofenolului, mult mai închisă decît a *p*-nitrofenolului, se datoreşte probabil legăturii de hidrogen intramoleculare, care constituie un început de ionizare.

Sărurile tuturor nitrofenolilor (de ex. nitrofenoxizii de sodiu) sînt colorate galben (a *o*-nitrofenolului portocaliu). Prin adăugare de acizi, culoarea se deschide sau dispare. Pe această proprietate se bazează utilizarea unora dintre nitrofenoli (de ex. *p*-nitrofenolul, 2,4-dinitrofenolul) ca indicatori. Eterii nitrofenolilor, de ex. nitroanisolii, $CH_3O-C_6H_4-NO_2$, la fel şi eterii acidului picric (picraţii de alchil) sînt incolori.

Culoarea nitrofenoxizilor a fost atribuită unor forme chinoide, grupa ionizată O^- fiind un donor de electroni mult mai puternic decît grupa neionizată OH. În aceste forme chinoide grupa NO_2 devine o grupă *aci*-nitro.



Asemenea structuri chinoide nu explică însă culoarea *m*-nitrofenoxizilor, fiindcă nu există *m*-chinone. Închiderea culorii la trecerea unui fenol în ionul de fenoxid este o proprietate a tuturor fenolilor și trebuie să aibă o altă cauză. Chiar la fenolul simplu se observă dealtfel o deplasare a benzii de absorbție principale, din ultraviolet, spre o lungime de undă mai mare. Fenomenul se explică prin extinderea sistemului conjugat care absoarbe lumina (v. cap. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici"). În seria mononitrofenolilor fenomenul a atras atenția mai de timpuriu, fiindcă banda de absorbție a acestor compuși este situată (în ultraviolet) la limita spectrului vizibil, iar la trecerea în ionul de fenoxid banda se deplasează pînă în vizibil, ceea ce determină apariția unei culori perceptibilă cu ochiul liber.

Examinarea spectrelor de absorbție ale *o*- și *p*-mononitrofenolilor, în comparație cu spectrul *m*-nitrofenolului, arată că la primii doi culoarea ionilor de fenoxid este mai închisă și mai intensă decît la cel din urmă. În acești ioni se produce deci, în afară de extinderea sistemului conjugat, și o deplasare de electroni în sensul formulelor chinoide de mai sus.

5. Grupa OH din 2,4,6-trinitrofenol (acid picric) se bucură de o reactivitate specială. Sub acțiunea pentaclorurii de fosfor și a altor agenți de clorurare, ea poate fi înlocuită cu clor, obținîndu-se 2,4,6-trinitro-clorbenzenul sau *clorura de picril* (cristale, p.t. 83°). Clorul are în acest compus o mobilitate comparabilă cu aceea dintr-o clorură acidă. Clorura de picril se hidrolizează cu apă rece, regenerînd acidul picric, iar cu amoniac trece în 2,4,6-trinitroanilină *(picramidă)*; prin tratare cu metoxid de sodiu se formează 2,4,6-trinitroanisolul (care se poate obține și din anisol, prin nitrare). Acest eter metilic al acidului picric (p.t. 65°) prezintă particularitatea de a se hidroliza atît cu acizi cît și cu baze. În acest caz din urmă reacția este o deslocuire nucleofilă a ionului CH_3O^- prin HO^- (despre rolul activant al grupelor nitro în aceste reacții, v. p. 41).

6. Nitrofenolii servesc ca materii prime în sinteze, de ex. pentru prepararea de aminofenoli, prin reducere.

Esterul mixt al acidului tiofosforic cu *p*-nitrofenol și etanol se utilizează ca insecticid agricol, sub numele de paration (vol. I). 4,6-Dinitro-*o*-cresolul servește de asemenea ca insecticid pentru apărarea pomilor fructiferi.

Acidul picric are gust amar (*picros* = amar). Acidul picric a fost mult utilizat înainte ca exploziv în proiectilele de artilerie: el este puțin sensibil la lovire, dar explodează puternic sub acțiunea unei capse de fulminat de mercur. Picrații metalelor grele, de ex. picratul de fer, explodează ușor la lovire. Acidul picric și alți polinitro-derivați colorează lîna și mătasea (de asemenea și pielea) într-un galben viu; colorația aceasta nu este însă rezistentă la lumină și spălare.

Complecși moleculari ai nitro-derivaților aromatici. Acidul picric are proprietatea de a forma combinații cristalizate cu multe substanțe neutre, cum sînt hidrocarburile aromatice polinucleare de felul naftalinei, antracenului, fenantrenului, a omologilor și a derivaților lor. Benzenul dă și el, cu acidul picric, un complex ușor disociabil; hidrocarburile saturate și alchenele nu se combină. Acești așa-numiți complecși moleculari se întrebuințează

adesea, în laborator, pentru izolarea, identificarea şi purificarea hidrocarburilor şi a altor combinaţii aromatice. Ei se pot recristaliza şi se descompun uşor, prin tratare cu amoniac sau cu hidroxid de sodiu, regenerînd substanţa primitivă.

Proprietatea de a forma complecşi moleculari cristalizaţi o au şi alţi dinitro- şi trinitro-derivaţi aromatici, cum sînt trinitrobenzenul, clorura de picril, picramida şi 2,4,6-trinitroresorcina (acidul stifnic). Complecşii moleculari rezultaţi au puncte de topire nete şi pot servi la identificarea derivaţilor aromatici polinucleari. Mulţi dintre ei au o culoare mai închisă decît a nitro-derivatului din care provin.

Tabela 1

Complecşi moleculari ai nitro-derivaţilor cu compuşi aromatici

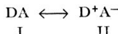
Nitro-derivat	Componentă aromatică	Culoare	p.t.
m-Dinitrobenzen	Naftalină	incoloră	53°
	Anilină	roşie	41
1,3,5-Trinitrobenzen	Benzen	incoloră	—
	Naftalină	gălbuie	152
	Antracen	roşie	164
	Anilină	portocalie	124
	Dimetilanilină	violetă	108
	α-Naftol	portocalie	179
	β-Naftol	galbenă	160
Acid picric	Benzen	galbenă	85—90
	Hexametilbenzen	galben-portocalie	170
	Naftalină	aurie	149
	Antracen	roşie	140
	Fenantren	aurie	145

Cei mai mulţi dintre complecşii moleculari ai nitro-derivaţilor au compoziţia 1 mol nitro-derivat la 1 mol componentă aromatică. Un număr mic dintre ei au compoziţia 2 : 1. În tabela de mai sus sînt indicaţi cîţiva complecşi moleculari ai nitro-derivaţilor.

Stabilitatea complecşilor moleculari ai nitro-derivaţilor aromatici creşte cu numărul grupelor nitro din componenta nitrică. Astfel în timp ce nitrobenzenul nu formează complecşi moleculari cristalizaţi, iar *m*-dinitrobenzenul formează complecşi numai cu cîteva componente aromatice deosebit de reactive, 1,3,5-trinitrobenzenul formează complecşi cu cei mai mulţi compuşi aromatici. Introducerea de grupe atrăgătoare de electroni (clor, hidroxil), în componenta nitrică, măreşte stabilitatea complecşilor. In componenta aromatică, grupele respingătoare de electroni accentuează tendinţa de a forma complecşi (tetrametil- şi hexametilbenzenii formează cu trinitrobenzenul complecşi mai stabili decît benzenul şi toluenul). Sistemele aromatice condensate cum sînt antracenul, fenantrenul etc. formează complecşi mai stabili decît naftalina, iar aceasta decît benzenul.

Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că în complecșii moleculari, de tipul descris aici, moleculele componentelor nitrice și aromatice sînt orînduite alternativ, iar planurile lor orientate paralel.

Complecșii moleculari, cum sînt aceia ai nitro-derivaților aromatici cu hidrocarburi aromatice, se datoresc unei interacțiuni covalente slabe între electronii π ai componentei *donoare* de electroni (D; hidrocarbura aromatică) și cea *acceptoare* (A; nitro-derivatul). În teoria legăturilor de valență (vol. I), complexul este reprezentat prin două structuri:



$$\underset{\text{I}}{\text{DA}} \longleftrightarrow \underset{\text{II}}{\text{D}^+\text{A}^-}$$

Apariția unei benzi caracteristice, în spectrul electronic al complexului (închiderea culorii), se datorește unei tranziții electronice de la starea fundamentală, la care contribuie mai mult I, la starea excitată, mai apropiată de II (despre natura spectrelor electronice, v. cap. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici"). Teoria orbitalilor moleculari pune accentul pe caracterul covalent al legăturii. Formarea complexului se explică, în această teorie, prin interacțiunea unui orbital de legătură ocupat din D, cu un orbital de antilegătură vacant din A. Întrepătrunderea (slabă) a acestor orbitali duce la o stabilizare a sistemului și totodată la transferul unei sarcini negative de la D la A. De aici numele de *complecși de transfer de sarcină* ce se dă de multe ori acestui gen de compuși. Este evident că nu pot forma complecși moleculari decît donorii posedînd electroni π. De aceea complecșii moleculari de acest tip se numesc și *complecși* π.

Din clasa complecșilor π fac parte și compușii hidrocarburilor nesaturate și aromatice cu ioni Cu^+, Ag^+ etc. (v. vol. I), apoi complecșii hidrocarburilor aromatice cu molecule I_2 și complecșii chinonelor cu hidrochinone și cu alți compuși aromatici (v. „Chinhidronele").

RELAȚII ÎNTRE REACTIVITATEA ȘI STRUCTURA MOLECULELOR ORGANICE

Stabilirea unor relații între structura și reactivitatea compușilor organici este o veche și mereu actuală problemă a chimiei organice. Din nenorocire noțiunea de reactivitate nu este întotdeauna definită cu suficientă precizie. Nu rareori o substanță este caracterizată ca „stabilă", „instabilă", „inertă" sau „reactivă", iar condițiile de reacție sînt apreciate, în mod tot atît de vag, ca „severe", „energice" sau „blînde", fără să se precizeze standardele la care se referă aceste adjective. Astfel pentru a descrie reacțiile compușilor halogenați organici, aceștia au fost împărțiți în compuși cu reactivitate normală, mărită sau redusă (v. vol. I). Calificativele acestea capătă un înțeles mai precis dacă sînt interpretate în funcție de mecanismul de reacție, de influența structurii moleculelor reactanților și de condițiile de reacție (v. unele exemple în vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați"). Odată cu dezvoltarea teoriei electronice și a mecanicii cuantice și aplicarea acestora la chimia organică, s-au realizat progrese însemnate.

Se știe că unele grupe de atomi influențează reactivitatea reactanților fără a lua parte direct la reacție. Influența acestor grupe se exercită pe trei căi diferite, cunoscute sub denumirile de: *efecte inductive* (sau interacțiuni

electrostatice între legăturile de orice fel, σ sau π, din moleculă), *efecte de conjugare* (interacțiuni mecanic-cuantice la care participă electroni π sau p) și *efecte sterice* (influențe ale configurației sau conformației moleculelor asupra vitezei de reacție). Modificările reactivității unui anumit atom dintr-o moleculă (centru de reacție, grupă funcțională), care se produc atunci cînd se variază o grupă de atomi ce nu participă la reacție, sînt astfel disociate în trei „efecte" (de fapt, mai degrabă, trei cauze), decurgînd din principiile fundamentale ale teoriei electronice și ale mecanicii cuantice. Pentru justa evaluare a influențelor observate, este necesar să se țină seama de aceste efecte atît asupra stării fundamentale a moleculelor reactanților, cît mai ales asupra stării de tranziție a reacției (numită și complex activat).

Ne vom ocupa în capitolul de față mai mult de efectele electronice (adică de efectul inductiv și de efectul de conjugare). Despre efectele sterice va mai fi vorba în cap. „Stereochimia II".

Control termodinamic și control cinetic. Unele reacții decurg, în anumite condiții, pînă la stabilirea unui echilibru. Starea de echilibru este corelată, după cum se știe, cu entalpia liberă de reacție: constanta de echilibru se poate calcula din entalpia liberă de reacție și invers (v. vol. I).

În unele reacții echilibrul este mult deplasat într-unul din sensurile posibile, așa că reacția este practic ireversibilă. Se întîmplă, pe de altă parte, ca din aceiași reactanți să se formeze mai mulți produși, în reacții paralele. În acest caz predomină produsul a cărui viteză de formare este cea mai mare, fără ca acest produs să fie neapărat compusul termodinamic cel mai stabil și deci fără ca echilibrul să fie atins. Formarea produșilor reacțiilor de acest tip este deci determinată de viteza de reacție, iar informații despre mecanismul acestor reacții se pot obține din cinetica de reacție. Se disting așadar două tipuri de reacții, unele *controlate termodinamic*, altele *controlate cinetic* (se mai utilizează și termenii: reacții cu terminație sau finisare termodinamică, respectiv cinetică).

Starea de echilibru este determinată de stabilitatea reactanților în raport cu a produșilor de reacție, ambii *în stare fundamentală*, sau mai exact, de diferența între entalpiile libere ale sistemului chimic înainte și după reacție. Mersul reacțiilor controlate cinetic este determinat de stabilitatea și de probabilitatea formării stării de tranziție (a complexului activat), adică de entalpia și de entropia de activare ale reacției. Înainte de a ne ocupa de mecanismul unei reacții sau de reactivitatea unei molecule într-o anumită reacție, este esențial să știm dacă reacția are loc sub control termodinamic sau cinetic. Vom prezenta, în cele ce urmează, exemple din ambele clase de reacții.

Ca exemplu al unei reacții controlate termodinamic (reacție de echilibru), vom menționa formarea acetalilor acetaldehidei cu diferiți al-

cooli (5 moli de alcool, la 1 mol de aldehidă, în condiții comparabile) (Adkins):

Alcool	% de acetal la echilibru	Constantă de echilibru K
Metanol	87	2,4
Etanol	78	1,2
n-Butanol	88	3,1
Ciclohexanol	56	0,26
2-Propanol	39	0,10
Alcool butilic terț.	23	0,02

După cum se vede, echilibrul este mai deplasat în favoarea formării acetalului la alcoolii primari decît la cei secundari și este cel mai nefavorabil la alcoolul butilic terțiar. Se observă deci deosebiri de reactivitate între diferiți alcooli, determinate (nu în mod simplu) de structura lor.

Un caz de antagonism între echilibru și viteză a fost observat la formarea semicarbazonelor aldehidelor și cetonelor. Această reacție (reversibilă) decurge cu viteză mai mică la aldehide decît la cetone, dar echilibrul este mai favorabil formării semicarbazonelor aldehidelor decît a semicarbazonelor cetonelor. Ca exemplu vom menționa o aldehidă, furfurolul, și o cetonă, ciclohexanona (Bartlett).

	Constantă de viteză k	Constantă de echilibru K
Furfurol	0,0122	132 000
Ciclohexanonă	0,600	467

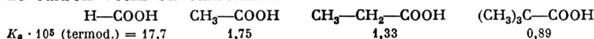
Lăsînd să reacționeze un amestec compus din cîte un mol de furfurol, ciclohexanonă și semicarbazidă, și prelucrînd amestecul după cîteva secunde, se obține semicarbazona ciclohexanonei aproape pură; dacă însă substanțele sînt lăsate în contact mai multe ore, adică un timp suficient de lung pentru stabilirea echilibrului, se formează exclusiv semicarbazona furfurolului.

A. RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA ȘI TĂRIA ACIZILOR ȘI A BAZELOR

Acizi monocarboxilici saturați. Reacția de ionizare a acizilor slabi, adică reacția lor protolitică cu dizolvanți slab bazici, de obicei cu apa, duce la un echilibru care poate fi măsurat în mod deosebit de exact. Constanta de echilibru, numită *constanta de aciditate*, K_a, a unui acid este o măsură a „tăriei acidului"; un acid este considerat *tare* sau *slab*, după cum constanta sa de aciditate este mare sau mică. În mod similar tăria bazelor este exprimată prin

constante de bazicitate, K_b. (Despre metoda mult utilizată de a exprima constantele acestea în formă logaritmică şi de a reda K_b în termeni de K_a, v. vol. I.)

Examinînd constantele de aciditate ale acizilor monocarboxilici, se constată că înlocuirea atomului de hidrogen de la acidul formic printr-o grupă metil, duce la o scădere considerabilă a constantei de aciditate; înlocuirea atomilor de hidrogen din acidul acetic prin grupe metil duce la scăderi mai mici. Aciditatea descreşte, cu numărul grupelor metil substituite la atomul de carbon vecin cu carboxilul:



Omologii acidului propionic, cu catenă liniară, au aproximativ aceeaşi tărie ca acest acid, ceea ce dovedeşte că grupele alchil mai lungi au aproape aceeaşi influenţă ca metilul, cînd sînt substituite la atomul de carbon vecin cu carboxilul, în acidul acetic.

În tabela 2 sînt redate constantele de aciditate (necorectate termodinamic) ale unei serii de acizi cloruraţi:

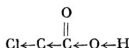
Tabela 2

Constante de aciditate ale unor acizi cloruraţi (25°)

		$K_a \cdot 10^5$
Acid acetic	CH_3—COOH	1,75
Acid cloracetic	$ClCH_2$—COOH	136
Acid dicloracetic	Cl_2CH—COOH	5 000
Acid tricloracetic	Cl_3C—COOH	22 000
Acid propionic	CH_3—CH_2—COOH	1,34
Acid α-clorpropionic	CH_3—CHCl—COOH	147
Acid β-clorpropionic	$ClCH_2$—CH_2—COOH	8,2
Acid butiric	CH_3—CH_2—CH_2—COOH	1,5
Acid α-clorbutiric	CH_3—CH_2—CHCl—COOH	139
Acid β-clorbutiric	CH_3—CHCl—CH_2—COOH	8,9
Acid γ-clorbutiric	$ClCH_2$—CH_2—CH_2—COOH	3,0

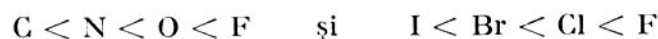
După cum se vede, efectul cel mai puternic asupra ionizării carboxilului îl produce atomul de clor cînd se află în poziţia α faţă de această grupă. Doi atomi de clor, în această poziţie, au o influenţă mai puternică, iar trei atomi de clor măresc încă şi mai mult ionizarea carboxilului. Influenţa atomului de clor scade cu distanţa, fiind mai slabă în poziţia β decît în α şi mai slabă încă în poziţia γ.

Potrivit teoriei electronice, aciditatea mărită a acizilor halogenaţi, în comparaţie cu acizii nehalogenaţi corespunzători, se datoreşte efectului inductiv, atrăgător de electroni, al atomilor de halogen (*efect —I*; v. vol.I). Atomul de clor (*atomul cheie*) acţionează cu atît mai puternic cu cît este situat în catenă mai aproape de grupa carboxil:



Efectul atrăgător de electroni al atomului de clor slăbește legătura dintre atomul de hidrogen al carboxilului și atomul de oxigen; în consecință, hidrogenul se desprinde mai ușor de oxigen, sub formă de proton, ionizează mai ușor în acidul clorurat decît în acidul nesubstituit.

Din tabela 3 se vede că atomii de azot, oxigen și halogen măresc constanta de aciditate a acidului acetic. Efectul lor inductiv, atrăgător de electroni, crește în ordinea următoare:



Efectul inductiv produs de atomii diferitelor elemente, într-o catenă, variază la fel ca electronegativitatea lor. Aceasta crește, după cum se știe, în rîndurile orizontale ale sistemului periodic, de la stînga la dreapta, iar în coloanele verticale electronegativitatea scade, de sus în jos.

Tabela 3

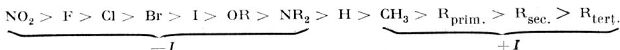
Constante de aciditate ale unor derivați ai acidului acetic
(necorectate termodinamic; în apă la 25°)

	$K_a \cdot 10^5$		$K_a \cdot 10^5$
CH_3—CH_2—COOH	1,33	I—CH_2—COOH	75
H—CH_2—COOH	1,82	Br—CH_2—COOH	137
C_6H_5NH—CH_2—COOH	3,9	Cl—CH_2—COOH	155
CH_3O—CH_2—COOH	33	F—CH_2—COOH	217
C_6H_5—CH_2—COOH	76		

Fluorul, cel mai electronegativ dintre elemente, produce cel mai puternic efect inductiv acidifiant. Acidul trifluoracetic, CF_3COOH, este un acid tare, complet ionizat în soluție apoasă. Chiar în poziția β, atomii de fluor au un efect acidifiant puternic, de ex. la CF_3CH_2COOH ($K_a = 9,4 \cdot 10^{-4}$). Fluorul produce chiar o acidifiere considerabilă a alcoolilor, de ex. la CF_3CH_2OH ($K_a = 4 \cdot 10^{-12}$, față de 10^{-18} la etanolul nesubstituit).

Efecte inductive atrăgătoare de electroni, puternice ($-I$), produc și grupele CN, COOH și CO; acidul malonic de ex. este aproximativ de aceeași tărie ca acidul monocloracetic. Mult mai puternic apare acest efect la grupele NO_2 și SO_2, care posedă, la atomul central, sarcini formale pozitive, datorite legăturilor coordinative dipolare pe care le conțin. Grupele alchil sînt dimpotrivă respingătoare de electroni (efecte $+I$), după cum se poate vedea din exemplele citate mai sus.

Seria următoare cuprinde cîțiva dintre substituenții ce se întîlnesc în acizii carboxilici saturați, clasați în ordinea descrescîndă a efectului lor atrăgător de electroni:



Acizi nesaturați. Grupele vinil, $CH_2{=}CH$, fenil, C_6H_5 și etinil, $HC{\equiv}C$, sînt grupe atrăgătoare de electroni. Grupele vinil și fenil au un efect $-I$ de aproximativ aceeași intensitate, în timp ce grupa etinil exercită un efect $-I$ mult mai puternic.

Efectul atrăgător de electroni al grupelor nesaturate se explică, în mecanica cuantică, prin tipul diferit de hibridizare al orbitalilor atomilor de carbon din aceste grupe. O legătură CH a atomului de carbon saturat, de ex. din metan, conține 1/4 orbital *s*; legătura CH din etenă și din benzen conține 1/3, iar în acetilenă conține 1/2 componentă *s*. Orbitalul *s* fiind mai sta-

bil, adică reținînd mai tare electronii săi decît orbitalul p, atomul C este cu atît mai electronegativ, cu cît proporția de componentă s în legăturile sale este mai mare. Efectul acesta se manifestă experimental prin următoarele fapte: energia de disociere a legăturilor CH din etenă și acetilenă este mai mare decît în metan, iar distanțele interatomice mai scurte. Pozitivarea hidrogenului se manifestă cel mai puternic în acetilenă, care formează cel mai ușor derivați metalici (vol. I).

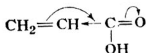
Efectul atrăgător de electroni $-I$ al grupelor vinil, fenil și etinil se manifestă prin mărirea acidității acizilor nesaturați (tabela 4).

Tabela 4

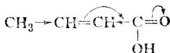
Constante de aciditate termodinamice ale unor acizi nesaturați
(în apă, la 25°)

Acid	Formulă	$K_a \cdot 10^5$
Acrilic	$CH_2{=}CH{-}COOH$	5,56
Propionic	$CH_3{-}CH_2{-}COOH$	1,33
Vinilacetic	$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}COOH$	4,62*
Butiric	$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$	1,50
Benzoic	$C_6H_5{-}COOH$	6,27
Ciclohexan-carboxilic	$C_6H_{11}{-}COOH$	1,34
Butiric	$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$	1,50
Crotonic (*trans*)	$CH_3{-}CH{=}CH{-}COOH$	2,04
Tetrolic	$CH_3{-}C{\equiv}C{-}COOH$	222,8
Fenilpropionic	$C_6H_5{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$	2,19
Cinamic (*trans*)	$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}COOH$	3,65
Cinamic (*cis*)	$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}COOH$	13,2
Fenilpropiolic	$C_6H_5{-}C{\equiv}C{-}COOH$	590

Deși, conform așteptărilor, acizii nesaturați sînt, în general, mai tari decît acizii saturați corespunzători, este surprinzător faptul că tăria acizilor α,β-nesaturați nu diferă decît foarte puțin de a acizilor β,γ-nesaturați, de ex. a acidului acrilic de a acidului vinilacetic (tabela 4). Ba chiar acidul crotonic α-nesaturat este un acid mai slab decît acidul vinilacetic izomer, β-nesaturat. Dacă ar fi operant numai efectul inductiv, acizii α,β-nesaturați ar trebui să fie mult mai tari decît acizii β,γ-nesaturați, așa cum acizii α-clorurați sînt mult mai tari decît acizii β-clorurați. Aciditatea relativ mică a acizilor α,β-nesaturați se explică (după Ingold) printr-un *efect de conjugare* (v. vol. I) antagonist efectului inductiv $-I$ al dublei legături, adică deplasînd electronii în sens invers ca acest efect:



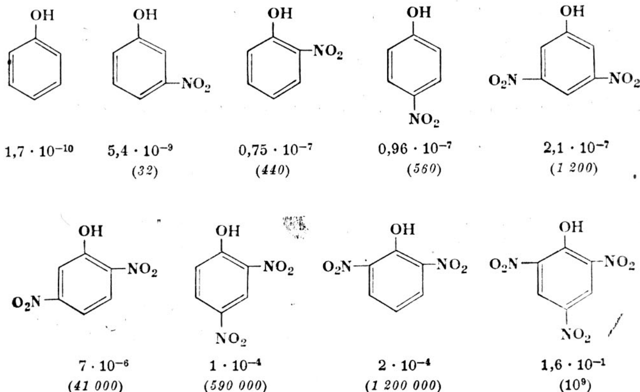
Un efect de conjugare similar nu poate exista firește în acizii β,γ-nesaturați. Pe de altă parte, acest efect este mai pronunțat în acidul crotonic decît în acidul acrilic, fiindcă este amplificat de efectul $+I$ al grupei metil:



Efectul de conjugare intră în joc numai atunci cînd dubla legătură și grupa carboxil sînt coplanare (v. mai departe). El apare și în acizii aromatici, de ex. în acidul benzoic, în care grupa carboxil este coplanară cu fenilul.

Fenoli și amine aromatice. Acizi benzoici substituiți. Se indică mai jos constantele de aciditate ale cîtorva nitrofenoli. După cum se vede, introducerea grupei NO_2 mărește mult constanta de aciditate a fenolului, iar introducerea mai multor grupe NO_2 are un efect cumulativ puternic; 2,4,6-trinitrofenolul (acidul picric) este un acid mult mai tare decît acizii monocarboxilici obișnuiți.

Constante de aciditate ale nitrofenolilor [1]

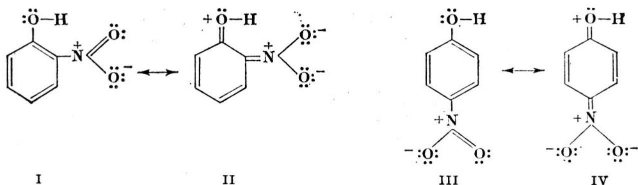


Din compararea constantelor de aciditate între ele, se mai trage următoarea concluzie: grupa NO_2 mărește mai mult constanta de aciditate a fenolilor cînd se află în pozițiile *orto* și *para*, decît atunci cînd este situată în poziția *meta* față de grupa OH fenolică. Dacă grupa NO_2 ar influența aciditatea fenolilor numai prin influența ei inductivă, atrăgătoare de electroni (așa cum este cazul la acizii monocarboxilici saturați substituiți), atunci efectul ar trebui să scadă cu distanța, fiind cel mai puternic în poziția *orto* și cel mai slab în *para*. Cum lucrurile nu stau așa, rezultă că grupa NO_2 nu acționează numai prin efect inductiv, ci peste acesta se suprapune un efect de conjugare (și anume un efect $-E$). Acest efect din urmă nu se poate

---

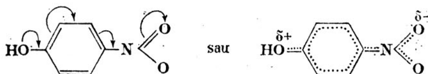
[1] Cifrele din paranteză arată raportul dintre constanta de aciditate a nitrofenolului respectiv și a fenolului nesubstituit.

manifesta decît în pozițiile *orto* și *para* (fiindcă nu pot exista decît *orto* și *para*-chinone, v. „Chinonele"). În poziția *meta*, grupa NO_2 acționează numai prin efectul ei inductiv:

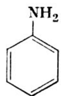


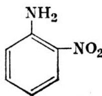
I II III IV

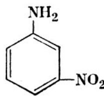
Sistemul de electroni π din *o*- și *p*-nitrofenoli nu este reprezentat exact prin formulele I și III, ci este parțial deplasat în sensul indicat prin formulele chinoide II și IV (v. și p. 36). Prin aceasta atomul de oxigen hidroxilic dobîndește o sarcină parțială pozitivă și de aceea se desparte mai ușor de protonul său; grupa HO devine mai acidă. O asemenea deplasare de electroni poate fi reprezentată și prin săgeți curbe sau prin indicarea deplasărilor de sarcini, de ex. pentru *p*-nitrofenol:

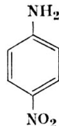


Grupa NO_2 exercită, cînd este introdusă în anilină, efecte $-I$ și $-E$ asemănătoare cu cele observate la nitrofenoli și anume micșorează bazicitatea în toate pozițiile, dar mai mult în pozițiile *orto* și *para*:









$K_b = 3{,}8 \times 10^{-10}$ $7{,}4 \times 10^{-15}$ 4×10^{-12} $1{,}3 \times 10^{-13}$

În consecință *o*-nitroanilina este o bază de 50 000 de ori, iar *p*-nitroanilina de 3000 de ori mai slabă, în timp ce *m*-nitroanilina este numai de circa 100 de ori mai slabă decît anilina.

În următoarea tabelă sînt redate constantele de aciditate (termodinamice, în apă, la 25°) ale cîtorva derivați ai acidului benzoic conținînd la nucleu diferiți substituenți.

Tabela 5

Constante de aciditate ale unor derivați substituiți ai acidului benzoic ($K_a \cdot 10^5$)

Substituent	CH_3	H	OH	OCH_3	F	NO_2
orto	12,3	6,27	105	8,06	54,1	671
meta	5,35	6,27	8,3	8,17	13,6	32,1
para	4,24	6,27	2,9	3,38	7,2	37,0

(În tabelă sînt incluși și acizii substituiți în poziția *orto*, dar aceștia vor fi discutați mai departe.)

Din tabelă se vede că substituenții respingători de electroni, cum sînt grupele alchil (efect $+I$) micșorează aciditatea, iar cei atrăgători de electroni ($-I$), cum sînt celelalte grupe incluse în tabelă, măresc aciditatea acidului benzoic, cînd sînt situați în pozițiile *meta* față de grupa carboxil. Fenomenul acesta se explică, potrivit celor arătate mai sus, prin efectul inductiv produs de acești substituenți.

Grupa NO_2 acidifică însă mai tare acidul benzoic (și alți acizi aromatici) cînd se află în poziția *para*, decît în poziția *meta* față de carboxil. Aceasta se explică, la fel ca la nitrofenoli și la nitroaniline, prin efectul de conjugare $-E_s$, al acestei grupe, efect ce nu se poate manifesta în poziția *meta*.

Comportarea fluorului este diferită de a grupei nitro căci, deși acest substituent mărește constanta de aciditate atît în poziția *meta* cît și în *para*, efectul este mult mai slab în ultima dintre aceste poziții. Mai curios, la prima vedere, este efectul produs de grupele OH și OCH_3, care măresc constanta de aciditate cînd se află în *meta*, dar o micșorează în poziția *para*. Comportarea aceasta se datorește faptului că grupele OH, OCH_3 și F au efecte inductive și de conjugare antagoniste ($-I$ și $+E_s$) și anume, în timp ce efectul inductiv al oxigenului este mai slab decît al halogenilor, efectul de conjugare este mai puternic la oxigen:


$$\mathrm{OR} > \mathrm{Hlg}$$

Efectele de conjugare ale grupelor HO și OR sînt atît de puternice încît ele slăbesc aciditatea acidului benzoic cînd sînt introduse în poziția *para*, în timp ce halogenii (cu efect de conjugare mai mic) măresc aciditatea, dar mai puțin decît în poziția *meta*.

Din compararea constantelor de aciditate ale acizilor *p*-halogeno-benzoici (precum și a *p*-halogeno-fenolilor și a *p*-halogeno-anilinelor) și din alte date reiese că efectul de conjugare $+E_s$ este cel mai puternic la fluor, scăzînd la ceilalți halogeni în ordinea:


$$\mathrm{F} > \mathrm{Cl} > \mathrm{Br} > \mathrm{I}$$

Succesiunea aceasta se explică prin faptul că efectul $+E_s$ implică o conjugare p-π, datorită căreia legătura dintre atomul de halogen și atomul de carbon vecin capătă un caracter parțial de dublă legătură. Tendința atomului unui element de a forma o dublă legătură cu carbonul este cu atît mai mare cu cît volumul acestui atom este mai mic, suprapunerea orbitalilor p, spre a forma legătura π, fiind cu atît mai completă, cu cît volumele atomilor sînt mai mici.

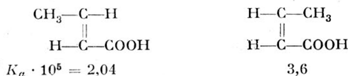
Orto-efecte. Efecte sterice. Din tabela 5 se poate vedea că derivații *orto*-substituiți ai acidului benzoic sînt acizi mai tari decît acidul benzoic nesubstituit, indiferent de natura substituentului (adică independent de efectul electronic *I* sau *E*, pozitiv sau negativ, produs de acest substituent). Aceste „orto-efecte“ se datoresc unor influențe sterice produse de substituenți asupra grupei carboxil vecine.

Influențele sterice ale substituenților pot fi de trei feluri, numite (după Ingold): *a. efectul steric primar*, adică o comprimare sterică exercitată de substituent asupra carboxilului și asupra ionului de carboxilat rezultat prin ionizarea acestuia; *b. efectul steric secundar*, datorit tot volumului mare al substituentului vecin cu carboxilul, ceea ce provoacă o rotire a grupei carboxil din poziția ei coplanară cu benzenul, într-un plan înclinat față de al acestuia. Rotirea aceasta a carboxilului, care are loc în jurul legăturii sale cu inelul aromatic, suprimă în parte sau total conjugarea dintre carboxil și acest inel; *c.* al treilea efect constă în *formarea unei legături* (de exemplu unei legături de hidrogen) între carboxil și grupa vecină. Acest efect din urmă depinde firește de natura chimică a grupelor respective.

Efectul steric primar nu joacă probabil nici un rol în fenomenul discutat aici. Dacă ar interveni un asemenea efect ar trebui să producă o scădere a ionizării, fiindcă grupa COO^- ocupă un volum mai mare decît grupa COOH (pe de o parte fiindcă atomii își măresc volumul prin acceptarea unei sarcini electrice, pe de altă parte fiindcă grupa ionică COO^- este mult mai puternic hidratată decît carboxilul neionizat). Comprimarea produsă de un substituent din poziția *orto* ar fi mai puternică asupra grupei COO^- decît asupra grupei COOH; tendința celei dintîi de a se forma ar fi micșorată; acizii *orto*-substituiți ar fi mai slabi decît cei nesubstituiți (v. despre efecte sterice primare, cap. „Stereochimia II. Împiedicarea sterică“).

Mărirea constantei de ionizare a acizilor benzoici prin substituenți *orto* se datorește efectelor *b* sau *c*, de mai sus. Efectul steric secundar, desființînd coplanaritatea dintre inelul benzenic și carboxil, suprimă sau atenuează efectul de conjugare dintre aceste grupe, ceea ce, după cum s-a arătat, mărește aciditatea carboxilului.

Tot efectul steric secundar este responsabil pentru faptul că acizii *cis*-α,β-nesaturați sînt, fără excepție, acizi mai tari decît izomerii lor *trans*:

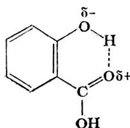


(v. și acizii *cis*- și *trans*-cinamici în tabela 4 și acizii *cis*- și *trans*-α-metilcrotonici, în vol. I).

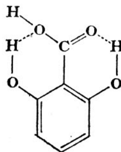
În izomerii *cis* de acest tip, grupa COOH este deviată de la coplanaritatea ei cu dubla legătură, printr-un efect de comprimare al grupei CH_3, respectiv C_6H_5, vecină, ceea ce desființează conjugarea dintre aceste grupe și mărește aciditatea în modul arătat.

Cea de-a treia influență sterică, menționată mai sus, poate fi exemplificată prin acidul *o*-hidroxibenzoic (acidul salicilic) care (după cum se vede în tabela 5) este un acid de 17 ori mai tare decît acidul benzoic. Dimpotrivă acidul *o*-metoxibenzoic (v. aceeași tabelă), unde operează numai efectul steric secundar, este numai de 1,3 ori mai tare decît acidul benzoic. În acidul salicilic se stabilește o legătură de hidrogen internă (legătură chelatică), datorită căreia electro-

negativitatea atomilor de oxigen ai carboxilului este micșorată. Efectul acesta este mai pronunțat la acidul 2,6-dihidroxibenzoic ($K_a = 5 \cdot 10^{-2}$), care este un acid de aceeași tărie ca acidul fosforic și acidul sulfuros.



Acid salicilic



Acid 2,6-dihidroxibenzoic

B. ORIENTAREA ÎN SUBSTITUȚIA AROMATICĂ ELECTROFILĂ

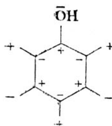
Reacțiile de substituție ale nucleelor aromatice pot avea mecanisme electrofile, nucleofile sau homolitice. Primele sînt cu mult cele mai importante și vor fi tratate aici cele dintîi.

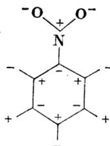
Istoric. Curînd după descoperirea metodelor pentru stabilirea structurii izomerilor rezultați din reacțiile de substituție ale compușilor aromatici (1874; v. vol. I), s-a pus, cum era și firesc, problema găsirii legilor care determină poziția noului substituent intrat în moleculă, față de poziția unui substituent preexistent în nucleu.

S-a observat curînd că poziția ocupată de noul substituent este independentă de natura sa și este determinată numai de natura substituentului preexistent. Această regulă (comportînd dealtfel excepții) se explică prin aceea că în toate reacțiile considerate (nitrări, sulfonări, halogenări) reactanții erau de același tip, anume reactanți electrofili. În ce privește influența substituentului preexistent s-a remarcat că substituenții „negativi" orientează în *meta*, iar cei „pozitivi" în *orto-para* (Körner, Hübner, Noelting, 1875). Termenii „negativ" și „pozitiv" erau utilizați în spiritul vechii teorii electrochimice a lui Berzelius, prin „grupă negativă" înțelegîndu-se o grupă care, introdusă în molecula unui acid, mărește aciditatea sa.

După o altă regulă mult răspîndită, substituenții care conțin o dublă sau triplă legătură la atomul legat de carbon orientează spre *meta*, iar substituenții monoatomici și cei saturați orientează spre *orto-para* (H. E. Armstrong, 1887). Se cunosc numeroase excepții la această regulă, de ex. stirenul, acidul cinamic, azobenzenul și nitrozobenzenul se substituie predominant în *orto-para*.

Vom mai menționa, printre teoriile vechi, *teoria polarității alternante*, care s-a bucurat de o oarecare răspîndire în perioada premergătoare teoriei electronice moderne (1912–1923). Potrivit acestei teorii, substituentul sau mai exact un atom al său („atomul cheie") determină în inelul benzenic sarcini parțiale, care se presupunea că induc în atomii vecini sarcini de semn contrar (Fry, Vorländer, Lapworth):





Ipoteza alternării sarcinilor în inele sau catene a fost infirmată de experiență; polarizarea (efectul inductiv) nu alternează, ci descrește monoton de-a lungul unei catene.

Teoria electronică, dezvoltată de școala engleză în deceniul 1920—1930 (R. Robinson, T. M. Lowry și mai ales C. K. Ingold), a oferit prima interpretare satisfăcătoare a faptelor observate. Studiul reacțiilor de substituție aromatică a constituit o ocazie favorabilă pentru verificarea valabilității conceptului de efect inductiv, preconizat de teoria electronică (și propus de G.N. Lewis, 1923). Ea a arătat totodată necesitatea introducerii unui alt efect electronic, efectul de conjugare (numit inițial efect electromer sau efect tautomer).

Observații și măsurători. 1. Se admite de obicei că noul substituent introdus într-o moleculă C_6H_5X ocupă fie pozițiile *orto* și *para*, fie poziția *meta* față de substituentul preexistent X (v. vol. I). Analiza exactă a produșilor de reacție arată însă că se formează aproape întotdeauna toți cei trei izomeri, dar în proporții foarte diferite (A. F. Holleman; 1895—1910; date mai recente se găsesc în tabela 6).

Tabela 6

Procente de izomeri obținuți la nitrarea unor derivați monosubstituiți ai benzenului, C_6H_5X

Substituentul X	*orto* %	*para* %	*meta* %	Substituentul X	*orto* %	*para* %	*meta* %
OH	40	60	~0	CCl_3	7	29	64
F	12	87	~0,2	$CONH_2$	27	~3	70
Cl	31	69	~0,2	$COOC_2H_5$	28,3	3,3	68,4
Br	41	59	~0,2	CHO	~19	~9	72
I	41	59	~0,2	COOH	18,5	1,3	80,2
CH_3	57	40	3,2	COCl	8	~2	90
$CH_2COOC_2H_5$	42	47,4	10,6	NO_2	6,4	0,3	93,3
CH_2Cl	32	54	14	CF_3			99
CH_2F	28	54	18	$(CH_3)_3N^+$			100

2. Într-un compus C_6H_5X există cinci poziții în care poate intra un nou substituent, două poziții *orto*, două poziții *meta* și o poziție *para*, față de X. Dacă cele cinci poziții ar fi la fel de reactive, ar trebui ca produsul de reacție să conțină 40% izomer *orto*, 40% izomer *meta* și 20% izomer *para*. (Cele două poziții *orto* și cele două poziții *meta* fiind echivalente, li se atribuie un factor statistic 2.) Aceste proporții nu sînt întîlnite în realitate în nici o reacție. Urmează de aici că pozițiile *orto*, *meta* și *para* se substituie cu viteze diferite. Proporția celor trei izomeri ce iau naștere într-o substituție a unui derivat benzenic, C_6H_5X, este o măsură a vitezelor relative ale celor trei reacții simultane, concurente, în care se formează acești izomeri.

Bineînțeles că aceste considerații sînt valabile numai pentru reacții controlate cinetic. Practic toate reacțiile de substituție aromatică decurg sub control cinetic, deși unele dintre ele (de ex. sulfonarea și reacția Friedel-Crafts) pot fi conduse, în anumite condiții (temperatură înaltă, timp mai lung, exces de reactant sau catalizator) pînă la atingerea unui echilibru între izomeri. În amestecul de izomeri de echilibru, obținut în asemenea condiții, predomină firește

izomerul termodinamic mai stabil, de ex. acidul *p*-fenolsulfonic în cazul sulfonării fenolului (v. p. 13).

3. Se știe că unii derivați monosubstituiți ai benzenului, cum sînt toluenul, fenolul și anilina, se substituie cu viteze mai mari decît benzenul, iar alți derivați, de ex. nitrobenzenul, reacționează cu viteză mai mică. S-a conchis de aici că substituenții care orientează în *orto-para* activează, iar cei care orientează în *meta*, dezactivează nucleul benzenic (Holleman). Singurii substituenți care nu se conformează acestei reguli sînt halogenii: halogeno-benzenii se substituie în *orto-para* (v. tabela 6) dar viteza de reacție este mai mică decît la benzenul nesubstituit.

Prin măsurători de viteze de reacții s-a constatat că diferiții substituenți X, în C_6H_5X, influențează enorm de mult viteza substituției electrofile. Astfel, reacția de bromurare decurge la dimetilanilină de 10^{18} ori și la fenol de 10^{11} ori mai repede, dar la nitrobenzen de 10^6 ori mai încet decît la benzen (Robertson și de la Mare).

4. *Factori de viteze parțiale.* Din cele de mai sus și din datele tabelei 6, rezultă că substituenții X, din C_6H_5X, activează respectiv dezactivează în mod inegal pozițiile *orto*, *meta* și *para*. Astfel, la nitrarea toluenului, cei trei izomeri *orto*, *para* și *meta* se formează în proporțiile 57%, 40% și 3%. Pozițiile *meta* din toluen sînt deci mult mai puțin reactive decît pozițiile *orto* și *para*, iar poziția *para* este sensibil mai reactivă decît cele două poziții *orto*. Din aceste date singure nu se poate însă stabili dacă grupa metil activează pozițiile *orto* și *para* dezactivînd simultan poziția *meta*, sau activează pozițiile *orto* și *para* fără să influențeze reactivitatea poziției *meta* sau, în sfîrșit, activează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto* și *para*. Se pot obține însă informații în această privință prin determinarea *factorilor de viteze parțiale*, cu ajutorul *metodei reacțiilor concurente* (Ingold).

Se lasă doi compuși, ale căror viteze se compară, de ex. un amestec de benzen și un derivat monosubstituit C_6H_5X, de ex. toluen, în proporție cunoscută (de ex. 1 mol :1 mol), să concureze, în soluție omogenă, pentru aceeași cantitate (foarte mică) dintr-un reactant, de ex. de acid azotic. După terminarea reacției (și fără să fie necesară măsurarea timpului sau cunoașterea mecanismului de reacție) se determină proporțiile produșilor, în cazul de față raportul (molar) dintre nitrotoluenul (amestecul de izomeri) și nitrobenzenul formați în reacție. Raportul acesta, r, este egal cu raportul dintre viteza de nitrare a toluenului și viteza de nitrare a benzenului: $r = k_{\text{toluen}}/k_{\text{benzen}}$. *Viteza relativă totală*, r, este deci viteza de nitrare a toluenului exprimată într-o scară a cărei unitate este viteza de nitrare a benzenului.

Paralel cu această măsurătoare, se determină, prin analiză exactă, proporțiile a, b și c, de izomeri *orto*, *meta* și *para*, rezultați din reacție ($a + b + c = 1{,}0$). Cum benzenul posedă șase poziții cu reactivitate identică, este practic să se adopte pentru viteza de reacție totală a benzenului valoarea 6. Viteza de reacție totală a toluenului va fi deci $6r$. Înmulțind cu proporțiile celor trei izomeri, se obțin *factorii de viteze parțiale* pentru fiecare din cele trei poziții substituibile ale toluenului:

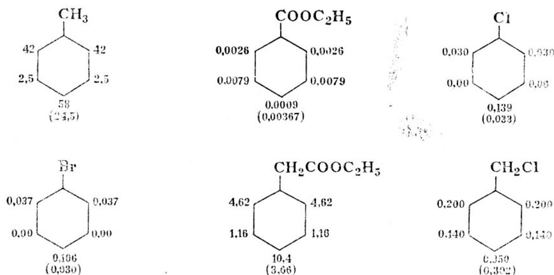
$$F_{\text{orto}} = 3ra\,; \qquad F_{\text{meta}} = 3rb\,; \qquad F_{\text{para}} = 6rc$$

(Se ține seamă, după cum se vede, de faptul că probabilitatea substituirii pozițiilor *orto* și *meta* este de două ori mai mare decît aceea a poziției *para*.) Factorii de viteze parțiale, F, reprezintă

deci vitezele cu care reacționează fiecare poziție substituibilă a compusului C_6H_5X, comparativ cu una din pozițiile benzenului.

În formulele de mai jos sînt notate, în dreptul diferitelor poziții substituibile ale cîtorva compuși aromatici reprezentativi, vitezele relative ale acestor poziții (factorii *F*) în reacția de nitrare. După cum se vede, unele viteze relative au valori supraunitare, iar altele subunitare, ceea ce denotă, în primul caz, că substituentul respectiv activează, în cel de-al doilea, că el dezactivează nucleul. (Cifrele, în paranteze, de sub fiecare formulă, sînt vitezele relative globale, *r*.)

Grupa CH_3 activează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decît pozițiile *meta*; grupa CH_2COOR are același efect, dar mai slab. Grupa COOR dezactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decît pozițiile *meta*. Grupele Cl, Br și CH_2Cl dezactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *meta*, decît *orto-para*. Aceste rezultate, incoherente la prima vedere, se clarifică în lumina teoriei electronice.



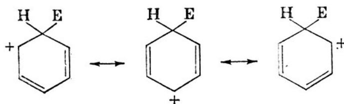
Mecanismul orientării substituției în nucleul benzenic. În substituțiile aromatice electrofile, reactanții iau parte la reacție sub formă de ioni pozitivi sau de molecule deficiente în electroni, ca Br^+, NO_2^+, R^+, RCO^+ sau SO_3 (v. în vol. I, mecanismele reacțiilor de halogenare, nitrare, alchilare, acilare și sulfonare aromatice). Pe de altă parte, densitatea de electroni din cele trei poziții substituibile ale unui compus C_6H_5X nu este egală (ca în cele șase poziții ale benzenului), ci este fie mărită, fie micșorată în raport cu a benzenului. Un substituent X legat de unul din atomii de carbon ai nucleului poate influența densitatea de electroni, la ceilalți cinci atomi de carbon, în două moduri diferite: prin efectul inductiv (atragere sau respingere de electroni: efect $-I$ sau $+I$) și prin efectul de conjugare (acceptare sau donare de electroni: efect $-E$ sau $+E$). Primul se transmite atît prin legături σ cît și prin legături π; cel din urmă numai prin legături π. Reactanții electrofili se fixează preferențial în acele poziții ale nucleului aromatic în care, pe baza efectelor menționate, densitatea de electroni este maximă în comparație cu celelalte poziții.

În forma ei primitivă, teoria electronică încerca să explice poziția intrării noului substituent, adică mărirea sau micșorarea densității de electroni

în pozițiile *orto*, *meta* și *para*, din C_6H_5X, numai prin efectele inductive și de conjugare produse de X asupra moleculei C_6H_5X *în starea fundamentală*. Potrivit concepțiilor moderne, viteza unei reacții este determinată, înainte de toate, de stabilitatea *stării de tranziție*, în etapa determinantă de viteză a reacției.

S-a arătat înainte că starea de tranziție (numită mai corect *complex activat*) poate fi tratată teoretic ca o moleculă obișnuită, de care se deosebește numai prin conținutul mare în energie și prin viața ei scurtă (v. vol. I, „Teoria stării de tranziție"). Proprietăți mult asemănătoare prezintă și intermediarii bogați în energie, cu viață scurtă, ce apar în reacțiile de substituție aromatică (vol. I, „Mecanismul substituției aromatice"). De aceea, în cele ce urmează, vom face abstracție de deosebirea subtilă dintre un intermediar nestabil și un complex activat.

La substituția benzenului, complexul activat ia naștere prin fixarea unui reactant electrofil, E^+, la unul din atomii de carbon, care trece de la starea de hibridizare sp^2 la sp^3. Prin aceasta o pereche de electroni π se localizează la acest atom de carbon, iar ceilalți patru electroni π se repartizează între cei cinci atomi de carbon rămași. Această situație poate fi reprezentată prin trei structuri limită, deosebindu-se prin deplasarea unor perechi de electroni:

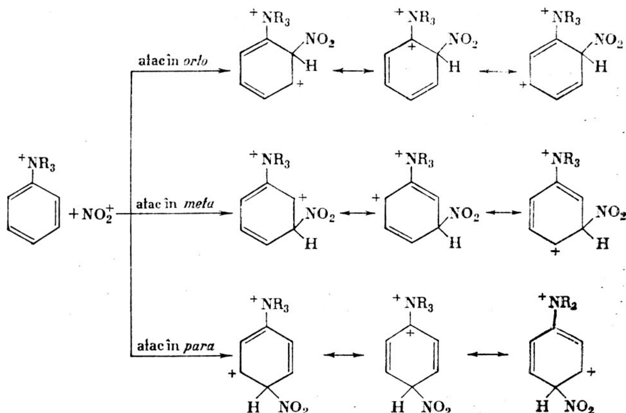


Vom analiza modul cum diferite grupe X, preexistente în nucleul aromatic, influențează stabilitatea complecșilor activați (sau intermediarilor nestabili) posibili. În studiul mecanismului substituției aromatice s-a utilizat mai mult reacția de nitrare (atacul ionului de nitroniu, NO_2^+, asupra nucleului aromatic); de aceea majoritatea exemplelor de mai jos se referă la această reacție.

1. *Orientarea produsă de grupe dotate numai cu efect inductiv. a. Grupe cu efect —I.* Un caz simplu este acela al unei grupe *oniu*, de ex. grupa trimetilamoniu, $^+N(CH_3)_3$, din nitratul de trimetilaniliniu, $C_6H_5N(CH_3)_3^+NO_3^-$. Prin nitrarea acestui compus se obține numai izomerul cu grupa NO_2 în poziția *meta*, viteza de reacție fiind foarte mică (D. Vorländer, 1919). Comportarea aceasta este surprinzătoare la prima vedere, știut fiind că derivații anilinei, cum sînt dimetilanilina și acetanilida, se nitrează predominant în *orto-para*.

Pentru a înțelege comportarea ionului de trimetilaniliniu este util să se formuleze toți complecșii activați ce pot lua naștere prin atacul ionului de nitroniu în cele trei poziții posibile. În fiecare din acești complecși activați,

distribuţia electronilor este reprezentată (ca în cazul benzenului) prin trei structuri limită ($R = CH_3$):



Formarea unor structuri cum sînt cele de mai sus implică o reacţie între doi ioni purtînd fiecare o sarcină elementară pozitivă întreagă. Din cauza respingerii electrostatice puternice, probabilitatea unor asemenea reacţii este mică; nu reacţionează decît molecule cu energie cinetică mare; energia de activare a reacţiei este deci mare şi viteza de reacţie este mică. Aceasta explică aşa-numita „dezactivare a nucleului" de către substituenţii orientînd în *meta* (v. mai sus).

Pe de altă parte, după cum reiese din formule, complecşii activaţi ai izomerilor *orto* şi *para* trebuie să fie mai nestabili decît acela al izomerului *meta*, fiindcă primii doi conţin (în una din structurile limită ale lor) două sarcini pozitive la doi atomi vecini, cel din urmă însă nu. Respingerea electrostatică creşte, după cum se ştie, invers proporţional cu pătratul distanţei. Din cauza aceasta este imposibil să se formeze complecşii activaţi ai izomerilor *orto* şi *para*. Singur ia naştere complexul activat al izomerului *meta*, care se stabilizează prin expulzarea unui proton. Se formează numai *m*-nitro-derivatul.

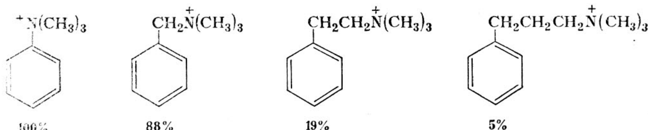
Alte săruri oniu, conţinînd grupele $P(CH_3)_3^+$, $S(CH_3)_2^+$, $Se(CH_3)_2^+$ etc. se nitrează la fel ca şi sarea de amoniu, cantitativ în poziţia *meta*, cu viteză mică.

Nitrate în prezenţă de acid sulfuric concentrat sau fumans, anilina şi dimetilanilina dau peste 50% *m*-nitroanilină, respectiv *m*-nitrodimetilanilină.

Grupele NH_3^+ și $N(CH_3)_2H^+$ orientează deci mai slab spre *meta* decît grupa $N(CH_3)_3^+$, probabil din cauză că sărurile de tipul $ArNH_3^+X^-$ sînt parțial disociate în $ArNH_2$ și HX.

În afară de grupele oniu, sînt puține alte grupe care să exercite numai un efect $-I$, fără vreun efect E. Printre acestea se află grupa SO_2 din sulfone; fenil-metil-sulfona, $C_6H_5SO_2CH_3$, se nitrează 100% în *meta*; acidul benzensulfonic, $C_6H_5SO_3H$, dă la nitrare 60% derivat *meta*-NO_2.

b. Grupe cu efect $-I$ în catena laterală. Efectul inductiv al grupei trimetilamoniu se transmite prin catene saturate, firește cu atît mai slab cu cît acestea sînt mai lungi (cifrele de sub formule indică procentele de izomer *meta*, obținute la nitrare):



La ultimul compus din seria de mai sus, efectul $-I$ al grupei oniu asupra nucleului benzenic este aproape insensibil, căci procentul de *meta*-nitro-derivat abia depășește pe cel obținut din toluen (3%).

Acele grupe, care în afară de un efect inductiv mai exercită și un efect de conjugare, nu pot manifesta decît pe cel dintîi atunci cînd se află într-o catenă laterală, fiindcă numai efectele inductive se transmit prin legături σ. Următoarele trei serii de substanțe ilustrează aceste efecte (cifrele de sub formule reprezintă, ca mai sus, procente de derivați *meta*, obținuți prin nitrare):

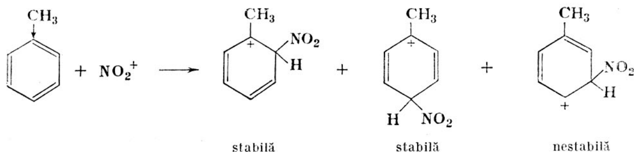
$C_6H_5NO_2$	$C_6H_5CH_2NO_2$	$C_6H_5CH_2CH_2NO_2$	
93%	67%	13%	
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2Cl$	$C_6H_5CHCl_2$	$C_6H_5CCl_3$
3%	14%	34%	64%
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2Br$	$C_6H_5CH_2Cl$	$C_6H_5CH_2F$
3%	7%	14%	18%

Din aceste proporții de *meta*-derivați, obținuți la nitrare în condiții comparabile, rezultă că intensitatea efectului inductiv al diferitelor grupe de atomi din derivații benzenului variază în aceeași ordine ca aceea dedusă din constantele de aciditate ale acizilor carboxilici (v. mai sus).

c. Grupe cu efect $+I$. Se știe, din măsurători de momente electrice (vol. I) și din influența lor asupra constantelor de aciditate ale acizilor carboxilici, că grupele alchil, ca CH_3, CH_3CH_2 etc., exercită un efect respingător de electroni $+I$. Aceste grupe neposedînd electroni π, efectele lor inductive nu

sînt tulburate de efecte de conjugare. Alchil-benzenii sînt nitrați predominant în pozițiile *orto-para.*

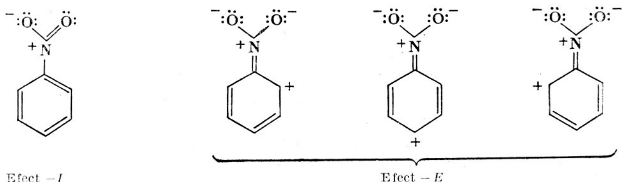
Grupele alchil fiind respingătoare de electroni, densitatea de electroni la atomul de carbon al nucleului de care sînt legate este mărită. Acest atom de carbon stabilizează deci o sarcină pozitivă. Complecșii activați cu sarcini pozitive la acești atomi sînt mai stabili decît ceilalți. Se redau aici numai cîteva din structurile limită (celelalte derivă din cele formulate, prin deplasări de electroni):



Cum grupele alchil nu au sarcini ionice întregi ca grupele oniu, ci numai sarcini parțiale, efectele lor electronice sînt mai slabe decît ale acestora. De aceea la alchil-benzeni nitrarea nu este cantitativă *orto-para*, ci se formează și *meta*-derivați în procente mici.

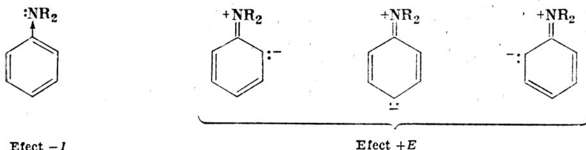
2. *Orientarea produsă de grupe dotate cu efecte de conjugare. a. Efecte —I și —E.* Efectele de conjugare nu se pot manifesta singure, ci se suprapun peste efectele inductive. Efectele de conjugare se pot exercita în același sens sau în sens opus efectelor inductive. În acest caz din urmă, întotdeauna efectul de conjugare predomină asupra efectului inductiv, determinînd singur poziția noului substituent.

Unele grupe, ca NO_2, CHO, COR, COCl, COOH, COOR, CN etc., prezintă atît efecte inductive cît și efecte de conjugare atrăgătoare de electroni. Efectul *—I* este deosebit de pronunțat la grupa nitro, care avînd o legătură coordinativă N—O, posedă o sarcină pozitivă formală la atomul de azot:

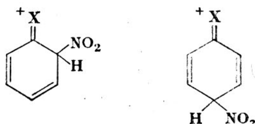


Efectul *—E* diminuează densitatea de electroni din pozițiile *orto* și *para*, împiedicînd reacția acestor poziții cu reactantul electrofil. Substituția electrofilă are deci loc predominant în *meta*, cu viteză mică.

b. Grupe cu efecte —I și +E, antagoniste. Grupele care posedă o pereche de electroni neparticipanți la atomul grupei funcționale legat direct de nucleu, ca de ex. grupele NH_2, NHR, NR_2, OH, OR și halogenii, se conjugă cu electronii π ai nucleului, mărind selectiv densitatea de electroni în pozițiile *orto-para.* Aceste poziții devin astfel deosebit de accesibile atacului unui reactant electrofil, după cum rezultă din următoarele structuri limită:



Complecșii activați apărînd în reacțiile din această categorie au structuri *orto*-chinoide, respectiv *para*-chinoide, posibile datorită participării grupelor X preexistente în nucleu:

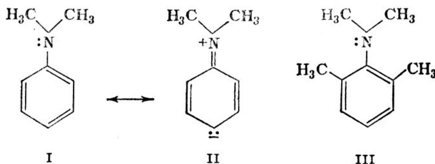


Efectul $+E$ predomină întotdeauna asupra efectului $-I$, indiferent de tăria acestuia din urmă. De aceea substituenții de acest fel orientează întotdeauna în *orto-para.* Vitezele de reacție relative ale compușilor de acest tip, cu excepția halogeno-benzenilor, sînt foarte mari comparativ cu benzenul.

Efectul $+E$ al grupelor preexistente X variază în sens invers cu electronegativitatea elementului legat de nucleu și este deci cel mai puternic la azot și cel mai slab la halogeni: $N > O > F$. Efectul inductiv $-I$ variază în sensul $F > O > N$. În consecință, așa cum este de așteptat, aminele se substituie cel mai ușor, dintre toți derivații benzenului; apoi urmează fenolii și ultimii sînt compușii halogenați. La compușii halogenați (cu efecte $+E$ mici și $-I$ mari) vitezele de reacție relative ale nitrării sînt chiar mai mici decît la benzen; nucleul este „dezactivat". (Excepție face numai fluorbenzenul, care se nitrează în *para* puțin mai repede decît benzenul.)

La halogeno-benzeni efectul $+E$ este slab, iar efectul $-I$ puternic. Cum ambele descresc în ordinea $F > Cl > Br > I$, puterea de orientare (raportul *meta/orto-para*) nu variază practic de la un halogen la altul, din cauza unei compensări a celor două efecte, încă incomplet explicate.

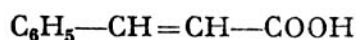
Conjugarea provocată de efectul $+E$ al grupei $(CH_3)_2N$ a putut fi dovedită în mod ingenios, cu ajutorul reacției de cuplare. După cum se știe, ionii de diazoniu sînt reactanți electrofili slabi și de aceea nu reacționează cu hidrocarburile aromatice, ci numai cu compușii aromatici foarte reactivi, cum sînt fenolii și aminele terțiare. Chiar cu acestea reacționează însă numai în poziția *para* față de grupa funcțională. Dacă teoria de mai sus este justă, la starea de tranziție a reacției de cuplare de ex. a dimetilanilinei (I) ia parte structura limită II, cu densitatea maximă de electroni în *para*. În această structură cele două grupe metil sînt forțate să adopte o poziție coplanară cu inelul benzenic (în timp ce în I, grupa $(CH_3)_2N$ se rotește liber față de planul inelului).

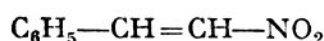


În dimetilxilidina (III), grupele metil de la azot nu pot adopta o conformație coplanară cu inelul, din cauza ocupării spațiului de către grupele metil din *orto*; în consecință, o structură analoagă cu II nu este posibilă. În realitate III nu cuplează cu diazo-derivații.

c. O grupă cu efect $+I$ și $+E$. Grupa $—O^-$ din fenoxizi posedă, din cauza sarcinii ionice întregi, un efect inductiv respingător de electroni mult mai puternic decît grupa OH din fenoli. Pe de altă parte, electronii neparticipanți de la oxigen, ai grupei $—O^-$, dezvoltă un efect de conjugare mai puternic decît ai grupei OH, legați în parte de un proton. Așa se explică reactivitatea mult mai mare a ionului de fenoxid, comparativ cu a fenolilor neionizați, în substituții electrofile, de ex. în reacții de bromurare (v. p. 3), cuplare cu ioni de diazoniu etc.

3. *Orientarea produsă de grupa vinil.* Electronii π ai dublei legături din derivații stirenului se conjugă cu nucleul benzenic (efect $+E$) la fel ca electronii neparticipanți ai grupelor HO și NH_2. Prin aceasta efectul $—I$ al grupei vinil (p. 22) este anihilat și această grupă orientează, în reacția de nitrare, aproape exclusiv în *orto-para* (predominant *orto*) cu dezactivarea nucleului (situație analoagă cu aceea a halogeno-benzenilor):





0% *meta*-nitro-derivat — cca. 2% *meta*-nitro-derivat

Nuanțări mai fine în reactivitatea pozițiilor orto, meta, para. Teoria electronică explică satisfăcător, dar numai calitativ, orientarea substituției electrofile, în cele trei poziții *orto, meta* și *para*, ale compușilor aromatici nesubstituiți de tip C_6H_5X. Prevederile teoriei sînt mult mai puțin precise atunci cînd este vorba de influențe constituționale mai fine, cum sînt cele discutate sumar mai departe.

1. *Raportul orto/para.* Dacă într-un alchil-benzen, C_6H_5R, ar reacționa numai pozițiile *orto* și *para*, raportul statistic de izomeri *o/p* ar trebui să fie 66,6/33,3 = 2,0. Experimental au fost găsite, la cîțiva alchil-benzeni, valorile ce urmează:

	$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2CH_3$	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	$C_6H_5C(CH_3)_3$
orto	57	55	14	12
meta	3	—	—	9
para	40	45	86	79
orto/para	1,6	1,2	0,16	0,14

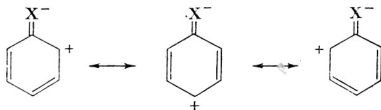
Raportul *orto/para* este deci mai mic decît 2. Fenomenul este datorit în mod evident unui *efect steric* al grupelor alchil preexistente în nucleu. Cu cît acestea sînt mai voluminoase, accesul reactantului în poziția *orto* este mai împiedicat și deci formarea celorlalți izomeri este favorizată. Efecte sterice analoage au fost observate și în seria: $C_6H_5CH_3$, $C_6H_5CH_2Cl$, $C_6H_5CHCl_2$, $C_6H_5CCl_3$.

Volumul noului substituent care intră în moleculă are de asemenea importanță. Dacă în același compus aromatic se introduc grupele Cl, NO_2, Br și SO_3H, ale căror volume cresc progresiv în ordinea indicată, proporția de izomer *orto* scade, în aceeași ordine, în favoarea izomerului *para* (Holleman).

2. În contrast cu cazul discutat mai sus, se observă un raport *orto/para* excesiv de mare la nitrarea unor compuși aromatici conținînd grupe ce orientează predominant în *meta* (prin efecte $-I$ și $-E$):

	C_6H_5CHO	C_6H_5COOEt	C_6H_5COOH	$C_6H_5NO_2$
orto	~ 19	28	18	6,4
meta	72	68	80	93,3
para	9	3	1,3	0,3
orto/para	2,1	9,3	14	21

Cea mai probabilă explicație este că efectul $-E$ al grupelor din nucleu se exercită mai puternic asupra poziției *para*, decît asupra pozițiilor *orto* (din motive ce nu sînt evidente în teoria electronică elementară, dar sînt justificate mecanic-cuantic). Cu alte cuvinte cele trei structuri limită nu sînt echivalente, ci structura *para*-chinoidă intervine cu o pondere mai mare:



Densitatea electronică fiind mai mică în poziția *para* decît în *orto*, atacul reactantului electrofil în această poziție din urmă este mai eficace.

3. La nitrarea fenolului, a eterilor fenolici, a dimetilanilinei etc. (în care substituentul preexistent are un efect $-I$ slab și un efect $+E$ puternic) proporția de izomer *para* întrece întotdeauna, și uneori mult, raportul statistic *orto/para* = 2. Explicația este aceeași ca în cazul precedent. Din motive mecanic-cuantice, densitatea de electroni este mai mare în poziția *para* decît în pozițiile *orto*; în consecință complecșii activați ai izomerilor *para* sînt mai stabili decît ai izomerilor *orto* (v. structurile limită respective la p. 33).

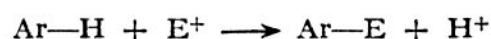
4. În toate exemplele prezentate pînă acum am admis că poziția în care are loc substituția este determinată numai de grupa de atomi preexistentă în nucleu și nu este influențată de natura noului substituent care intră în moleculă. Această premisă nu este nicidecum generală și în multe cazuri (importante în practică) este contrazisă de experiență.

Un exemplu este reacția de nitrozare a fenolului, în care raportul *orto/para* este 8/92 (la nitrarea fenolului raportul *orto/para* este 40/60). Nitrozarea dimetilanilinei duce exclusiv la *p*-nitrozodimetilanilină. Un alt exemplu este reacția de cuplare a fenolilor și a aminelor aromatice cu diazo-derivați aromatici, care după cum se știe are loc (în seria benzenului) exclusiv în poziția *para*.

Selectivitatea aceasta mărită sau exclusivă pentru poziţia *para* este în mod evident corelată de reactivitatea reactantului electrofil. Cu cît un reactant este mai reactiv, adică mai electrofil, el este mai puţin selectiv faţă de cele trei poziţii care îi stau la dispoziţie (H.C. Brown, 1952). Ciocnirile cu poziţiile sărace în electroni se soldează cu o combinare într-o proporţie mai mare decît în cazul unui reactant mai puţin reactiv, mai sărac în energie. Ionii de nitrozoniu, NO^+ şi de diazoniu, ArN_2^+, sînt desigur mai stabili, deci mai puţin reactivi, decît de ex. ionii NO_2^+ şi Br^+. Primii nu reacţionează cu hidrocarburile aromatice, ci numai cu fenolii sau aminele terţiare aromatice şi, chiar în cazul acesta, îşi aleg poziţia cea mai bogată în electroni, care este poziţia *para*.

C. SUBSTITUŢIA AROMATICĂ NUCLEOFILĂ

În timp ce atacul unui reactant electrofil asupra unei hidrocarburi aromatice provoacă eliminarea unui proton:



$$Ar{-}H + E^+ \longrightarrow Ar{-}E + H^+$$

atacul similar al unui reactant nucleofil presupune eliminarea unui ion de hidrură:



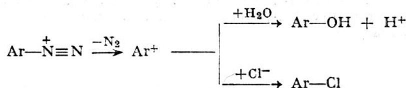
$$Ar{-}H + Y^- \longrightarrow Ar{-}Y + H{:}^-$$

Ionul de hidrură, deşi este mai stabil decît protonul liber (căci poate exista independent, în hidruri metalice ca LiH sau CaH_2), este prea bogat în energie pentru a fi stabil în dizolvanţi donori de protoni (cu care reacţionează imediat dînd o moleculă H_2). Pe de altă parte, în dizolvanţi protici (apă, alcooli etc.) nu pot exista reactanţi Y^-, suficient de nucleofili (baze suficient de tari), capabili de a deslocui un ion de hidrură. (Din cauza efectului de nivelare al dizolvantului, descris în vol. I, în apă sau în alcooli, ROH, nu pot exista baze mai tari decît ionii HO^- respectiv RO^-.) Din această cauză, deslocuirea nucleofilă a ionului de hidrură nu pare să fi fost observată vreodată la hidrocarburi aromatice; ea este însă posibilă la unii compuşi heterociclici cu caracter aromatic (v. „Piridina") şi la unii compuşi aromatici conţinînd grupe puternic atrăgătoare de electroni (v. mai departe). În acest caz din urmă este necesară de obicei prezenţa unui agent oxidant pentru acceptarea ionului de hidrură. Din această cauză substituţiile aromatice nucleofile, prin deslocuirea ionului de hidrură, joacă un rol minor în chimia sintetică (v. şi mai departe).

În schimb sînt accesibili substituţiei nucleofile numeroşi compuşi aromatici, Ar—X, în care X este o grupă capabilă să formeze un anion stabil, de ex. grupele Cl sau SO_3^-. Printre reacţiile de acest tip se numără unele de mare interes practic, de ex. obţinerea fenolilor prin topitura alcalină a arilsulfonaţilor de sodiu.

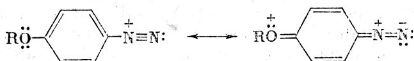
Ca şi substituţia nucleofilă la carbonul saturat, substituţia aromatică nucleofilă poate avea loc prin trei mecanisme diferite: *a.* un mecanism unimolecular, în care etapa lentă determinantă de viteză constă în ruperea unei legături (analog mecanismului SN1); *b.* un mecanism bimolecular (analog mecanismului SN2); *c.* un mecanism prin eliminare urmată de adiţie, fără analogie în seria compuşilor saturaţi.

Mecanismul unimolecular. Descompunerea termică a ionilor de diazoniu aromatici în soluție apoasă constă în formarea unui cation nestabil, prin eliminarea unei molecule de azot (foarte stabilă). Cationul reacționează repede cu molecule de dizolvant sau cu alte specii nucleofile din soluție, de exemplu:

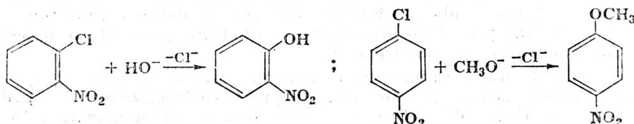


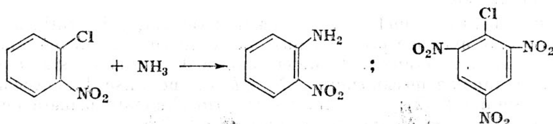
Cinetica reacției este de ordinul I. Etapa lentă, determinantă de viteză este deci formarea ionului pozitiv, Ar^+. Viteza de reacție nu variază cu concentrația ionului Cl^- din soluție (raportul ArOH/ArCl, în produsul de reacție, însă variază). Diferite variante al acestei reacții au fost descrise înainte (vol. I, „Diazo-derivații aromatici").

Substituenții atrăgători de electroni ca *m*-Cl (efect —*I*) și *p*-NO_2 (efect —*I* și —*E*), micșorează viteza de descompunere a sărurilor de diazoniu, iar *m*-CH_3 și *m*-HO accelerează reacția de descompunere. În schimb, grupele *p*-HO și *p*-CH_3O stabilizează ionul pozitiv și deci reduc viteza reacției de descompunere. Singura explicație este contribuția unei structuri limită cu dublă legătură între inelul benzenic și grupa N_2^+ și care stabilizează această legătură:



Mecanismul bimolecular. Grupele nitro, în pozițiile *orto* și *para* de exemplu față de un atom de halogen, activează mult acest atom, care reacționează ușor, la temperaturi relativ joase, cu reactanții nucleofili. Astfel se prepară nitro-fenoli, eterii lor și nitro-aniline:





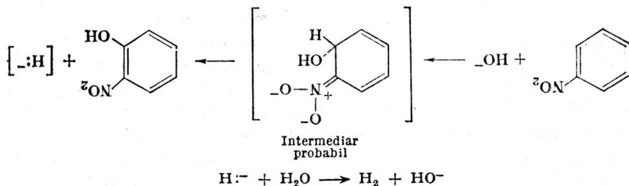
Două sau trei grupe nitro, în pozițiile *orto* și *para*, activează și mai puternic halogenul. Trinitro-clorbenzenul sau *clorura de picril*, formulată mai sus, are reactivitatea unei cloruri acide, hidrolizîndu-se în contact cu apa.

Nu numai grupele NO_2, ci și alte grupe cu efecte electronice $-I$ și $-E$ produc efecte similare, prin micșorarea densității de electroni la centrul de reacție. Printre aceste grupe se numără, în ordinea activității descrescînde: N_2^+, NO_2, CH_3SO_2, CN, $COCH_3$, COOR, halogenii. Remarcabilă este marea putere de activare a grupei N_2^+ din ionul de diazoniu (v. vol. I). Dimpotrivă, grupele cu efecte $+I$ și $+E$ desactivează grupele din pozițiile *orto* și *para* capabile de a se elimina. Așadar, *în substituția aromatică nucleofilă, grupele preexistente la nucleu au efecte electronice de orientare inversate față de cele observate în substituția aromatică electrofilă.*

Printre halogeni, fluorul este deslocuit cel mai ușor de reactanții nucleofili. Vitezele relative ale reacțiilor *p*-halogeno-nitrobenzenilor cu etoxidul de sodiu variază în ordinea: F : Cl : Br : I = 3100 : 13 : 12 : 1. (Se știe că, în substituția nucleofilă bimoleculară alifatică, secvența este: $I > Br > Cl > F$.)

Afară de halogeni, și alte grupe pot fi deslocuite de reactanți nucleofili, de ex. (după J. F. Bunnett): $F > NO_2 > Cl \sim Br > I > OSO_2Ar > NR_3 > OAr > OR > SO_2R > NR_2 > H$. (Succesiunea aceasta poate fi puțin diferită în unele cazuri.)

Ionul de hidrură este cel mai greu de deslocuit. Nitrobenzenul, încălzit la temperatură ridicată cu hidroxizi alcalini, dă *o*-nitrofenolul:

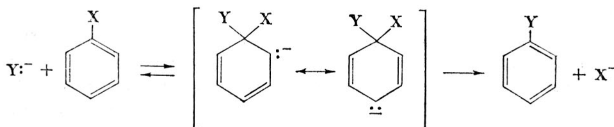


Intermediar probabil

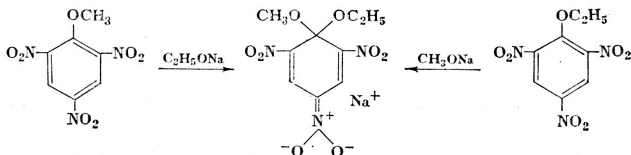
$$H:^- + H_2O \longrightarrow H_2 + HO^-$$

Cu baze mai tari decît ionul hidroxil, deslocuirea ionului de hidrură este mai ușoară. Astfel, cu combinația sodată a difenilaminei, $(C_6H_5)_2N^-Na^+$, nitrobenzenul dă *p*-nitro-trifenilamina, *p*-$O_2NC_6H_4N(C_6H_5)_2$, iar cu combinația litică a piperidinei, $(CH_2)_5N^-Li^+$, se formează *o*-piperidino-nitrobenzen, $O_2NC_6H_4N(CH_2)_5$. În unele cazuri prezența unor agenți oxidanți favorizează reacțiile de acest tip, captînd ionul de hidrură (v. „Sinteza alizarinei“).

Reacțiile descrise mai sus au cinetică de ordinul II. Intermediarii în reacțiile de substituție aromatică nucleofilă sînt analogi celor ce apar în substituția electrofilă, dar firește au sarcină negativă:



Grupele nitro activează nucleul aromatic, conjugîndu-se cu acesta. Intermediarii de tipul de mai sus sînt relativ stabili și în unele cazuri au putut fi izolați, de ex. din trinitroanisol și etoxid de sodiu (J. Meisenheimer, 1902):



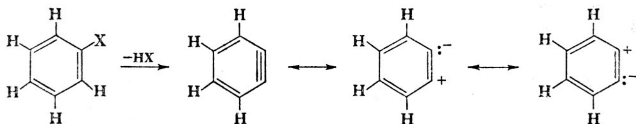
Același produs de adiție se obține din trinitrofenetol și metoxid de sodiu.

Substituții precedate de eliminare. Arine. La topirea cu hidroxizi alcalini, *para*-halogeno-fenolii și *orto*-halogeno-fenolii dau întotdeauna și resorcină, alături de produșii normali de reacție, pirocatechina și hidrochinona. Uneori resorcina este produsul principal de reacție. La hidroliza energică, cu hidroxizi alcalini, a *o*-clor- și *p*-clortoluenilor, se obține și *m*-cresol, uneori în proporție mare. De asemenea, în reacțiile *orto*- și *para*-diclorbenzenilor și a altor compuși *orto*- sau *para*-disubstituiți, cu amidură de sodiu, $NaNH_2$, sau cu combinațiile aminelor secundare cu litiu sau potasiu, ca piperidin-litiul, $(CH_2)_5NLi$ sau difenilamino-potasiu, $(C_6H_5)_2NK$, se formează, pe lîngă alți produși, și derivații respectivi de *m*-fenilendiamină.

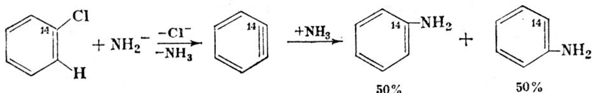
S-a dovedit că în aceste reacții se formează, prin eliminare de hidracid, un intermediar, C_6H_4, conținînd o triplă legătură în locul uneia din legăturile duble ale benzenului. Acest compus a fost numit *dehidrobenzen* sau *benzin*. Intermediari de acest fel se formează și în reacții similare ale naftalinei și ale fenantrenului; de aici termenul general de *arine*, atribuit acestor compuși nestabili.

Acetilenele obișnuite posedă, datorită hibridizării *sp* a atomilor de carbon, o structură liniară (v. vol. I). De aceea nu au putut fi obținute cicloalchine stabile decît la inelele C_8 sau mai mari (v. vol. I). În dehidrobenzen,

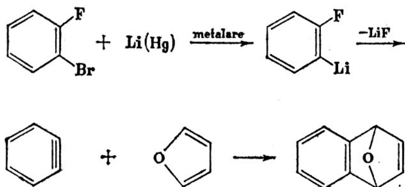
tripla legătură este foarte tensionată, din care cauză doi electroni π ai triplei legături sînt probabil decuplați în mare măsură. Aceasta explică marea reactivitate a acestor compuși:



Apariția dehidrobenzenului ca intermediar într-o reacție de substituție nucleofilă a fost propusă pentru prima oară de G. Wittig (1942). O dovadă experimentală a fost adusă la tratarea clorbenzenului-^{14}C cu amidură de sodiu în amoniac lichid; se obține anilină cu grupa NH_2 egal distribuită între atomul marcat și cel vecin cu el (J. D. Roberts, 1953):

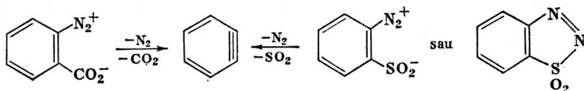


Viața dehidrobenzenului în soluție este destul de lungă pentru a-i permite să reacționeze cu el însuși dînd bifenilen (v. vol. I) alături de alți compuși, sau pentru a reacționa prin sinteze dien cu diferite diene reactive. Așa de exemplu dehidrobenzenul, care se formează la tratarea *o*-fluor-brombenzenului cu amalgam de litiu, se combină cu furan dînd un aduct cu punte oxidică. Acesta se transformă, la tratare cu acizi, în α-naftol (G. Wittig, 1955):



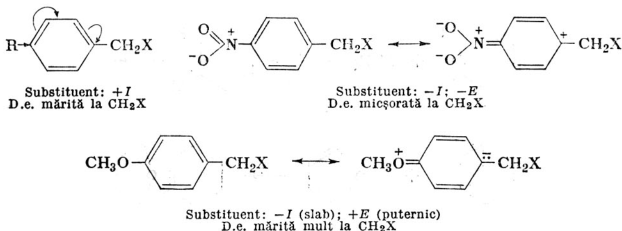
Dehidrobenzenul reacționează în mod similar cu ciclopentadiena și cu antracenul; cu această hidrocarbură din urmă se formează tripticen (v. p. 473 și vol. I).

Foarte ușor (la temperatură joasă) se formează dehidrobenzen din derivați ai benzenului conținînd în pozițiile *orto* două grupe care pot forma la eliminare molecule stabile. Asemenea reacții dau sărurile de diazoniu obținute din acid *o*-aminobenzoic (M. Stiles, 1960) sau din acid *o*-aminobenzensulfonic (G. Wittig, 1962):



D. REACȚII ALE CATENELOR LATERALE

Influența substituenților din nucleu asupra reactivității catenei laterale. Catenele laterale din alchil-benzeni (de ex. grupa metil din toluen) sînt inerte față de reactanții electrofili și nucleofili. Reactivitatea atomilor de hidrogen și a grupelor funcționale din poziția α a catenei laterale poate fi însă mult modificată de către substituenții din nucleul aromatic. Substituenții din nucleu influențează reacțiile catenelor laterale prin aceleași efecte electronice (inductive și de conjugare) care intervin și în reacțiile nucleului; ei determină o modificare a densității de electroni în catena laterală. Aceste efecte pot fi reprezentate prin următoarele scheme (R = un alchil; X = H, un halogen, un aril-sulfonat, de ex. $O—O_2SAr$ etc.; D.e. = densitatea de electroni):



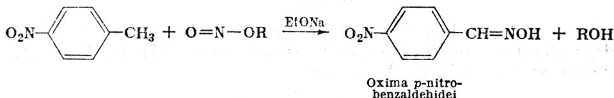
Substituent: $+I$
D.e. mărită la CH_2X

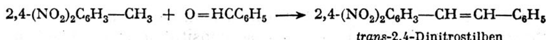
Substituent: $-I$; $-E$
D.e. micșorată la CH_2X

Substituent: $-I$ (slab); $+E$ (puternic)
D.e. mărită mult la CH_2X

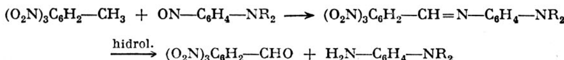
1. *Activarea metilului prin substituenți —I, —E.* *p*-Nitrotoluenul, *o*-nitrotoluenul, mai bine încă 2,4-dinitrotoluenul și foarte ușor 2,4,6-trinitrotoluenul

dau reacţii de condensare caracteristice, similare celor cunoscute la nitroderivaţii alifatici, de exemplu:



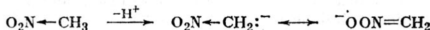


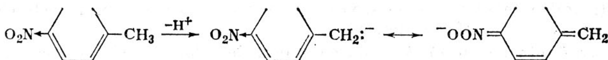
La fel reacţionează *p*-nitrozodimetilanilina. Prin hidroliza produsului de reacţie se obţine 2,4,6-trinitrobenzaldehida din 2,4,6-trinitrotoluen ($R = CH_3$):



Se ştie că în reacţiile de condensare de acest fel, intermediarul este un anion, $ArCH_2:^-$ (vol. I). Grupele nitro acidifică deci suficient metilul pentru a face posibilă formarea unui asemenea anion prin cedarea unui proton. Alte grupe cu efecte $-I$ şi $-E$ produc o activare similară a metilului legat de nucleul aromatic.

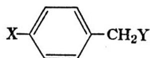
Activarea metilului în *p*-nitrotoluen este analoagă cu activarea metilului în nitrometan (vol. I). La nitrometan, efectele —*I* şi —*E* ale grupei NO_2 se exercită direct asupra metilului, la *p*-nitrotoluen ele se transmit printr-un efect de conjugare:





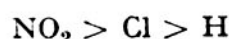
Fenomenul se numeşte *vinilogie*, iar compuşii respectivi *vinilogi*.

2. *Solvoliza halogenurilor şi aril-sulfonaţilor de benzil.* Compuşii aceştia se numără printre acele combinaţii limită care, în funcţie de condiţii, reacţionează fie după mecanismul SN2, fie după SN1 (sau după un mecanism intermediar între acestea) (v. vol. I, „Mecanismele reacţiilor compuşilor halogenaţi").



În reacţia cu ioni de iod ($Y = Cl$), în soluţie de acetonă, şi în reacţia cu etoxid de sodiu ($Y = F$), în etanol

absolut (condiții favorabile mecanismului SN2), viteza de reacție scade în modul următor, cînd variază X:



$$NO_2 > Cl > H$$

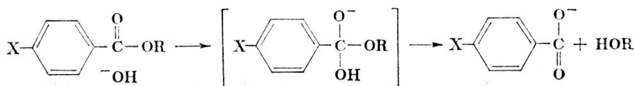
Dimpotrivă, la hidroliza într-un amestec acetonă-apă ($Y = Cl$ sau $O-O_2SC_6H_4CH_3$) (condiții favorabile mecanismului SN1), viteza de reacție variază în sensul următor, cînd X este:



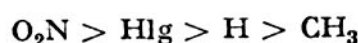
$$CH_3 > H > Cl > NO_2$$

Reacțiile din urmă decurg probabil printr-un cation benzilic. Acesta este deci stabilizat de substituenții care măresc densitatea de electroni la centrul de reacție și este destabilizat de ceilalți substituenți.

3. *Hidroliza bazică a benzoaților de benzil.* Hidroliza esterilor prin rupere acil-oxigen este o reacție de ordinul II, avînd loc prin atacul unui ion hidroxil la carbonul grupei carboxil (v. vol. I):



Teoria prevede că reacția este accelerată de o densitate de electroni mică la carbonul grupei CO, deci atunci cînd X este atrăgător de electroni. În concordanță cu teoria, viteza acestei reacții scade, în funcție de natura substituentului X, în ordinea:



$$O_2N > Hlg > H > CH_3$$

4. *Ecuația lui Hammett* (1940) stabilește o relație cantitativă între structura și constanta de viteză sau constanta de echilibru a membrilor unei serii de derivați benzenici, avînd aceeași grupă reactivă la carbonul α al catenei laterale, dar posedînd substituenți diferiți în pozițiile *meta* și *para*. (Considerațiile acestea nu se aplică la poziția *orto* fiindcă substituenții din această poziție influențează echilibrele și vitezele de reacție nu numai prin efecte electronice, ci și prin efecte sterice.)

Constanta de viteză, k_X, sau constanta de echilibru, K_X, a unei reacții a oricărui compus de forma $XC_6H_4CH_2Y$ sau XC_6H_4COOR (în care X = un alchil, un halogen, NO_2, NR_2 etc., iar Y este un halogen, OSO_2Ar etc.) este corelată prin ecuația 1 de constanta de viteză k_0 și prin ecuația 2 de constanta de echilibru K_0 a derivatului corespunzător nesubstituit (substituit cu hidrogen) la nucleu, $C_6H_5CH_2Y$ sau C_6H_5COOR.

$$\log\left(\frac{k_X}{k_0}\right) = \sigma\rho \qquad (1)$$

$$\log\left(\frac{K_X}{K_0}\right) = \sigma\rho \qquad (2)$$

Mărimea σ este un parametru al substituentului X de la nucleu, iar ρ este un parametru al reacţiei (hidroliză, alcooliză etc., într-un anumit dizolvant, în condiţii date).

Valorile σ se determină din proprietăţi uşor de măsurat, de ex. din constante de aciditate, K_X, ale acizilor XC_6H_4COOH şi din constanta de aciditate K_0, cunoscută, a acidului nesubstituit, C_6H_5COOH (ambele la 25°); se aplică ecuaţia 2, introducînd ρ egal cu unitatea.

Pentru a afla mărimea ρ se măsoară constantele de viteză sau de echilibru ale termenilor unei serii de compuşi cu aceeaşi grupă funcţională CH_2Y sau COOR, dar conţinînd diferiţi substituenţi X, ale căror valori σ sînt cunoscute (de obicei luate din tabele, cum este tabela 7). Logaritmii constantelor măsurate se înscriu în funcţie de valorile σ, iar panta dreptei ce trece prin punctele acestei diagrame este valoarea ρ a reacţiei considerate.

Un substituent cu σ pozitiv este mai atrăgător de electroni decît hidrogenul; σ negativ arată că substituentul este respingător de electroni. Reacţiile cu ρ pozitiv sînt accelerate de substituenţii atrăgători de electroni, cele cu ρ negativ sînt accelerate dimpotrivă de substituenţii respingători de electroni.

Cum logaritmul unei constante de echilibru (K) este proporţional cu variaţia entalpiei libere standard de reacţie (conform ecuaţiei $\Delta G° = -RT\ln K$), iar logaritmul unei constante de viteză (k) este proporţional, conform teoriei stării de tranziţie, cu entalpia liberă standard de activare, reprezentată printr-o ecuaţie de formă mult asemănătoare ($\Delta G^{\ddagger} = -RT\ln K^{\ddagger}$), ecuaţia lui Hammett poate fi considerată ca o *relaţie liniară între constantele de viteză, respectiv constantele de echilibru şi variaţiile entalpiilor libere*. Din marele material experimental examinat, apare că în majoritatea cazurilor (cînd nu intervin efecte sterice) substituenţii de la nucleu influenţează echilibrul sau viteza de reacţie numai prin capacitatea lor de a mări sau micşora, prin efecte inductive sau de conjugare, densitatea de electroni la centrul de reacţie. Aşa se explică paralelismul neobişnuit dintre o mărime termodinamică (K) şi o mărime cinetică (k).

În tabela 7 sînt redate constantele σ Hammett ale cîtorva substituenţi X mai importanţi; în tabela 8 sînt redate constantele ρ ale unor reacţii.

Tabela 7

Constante de substituenţi, σ

Substituent la nucleu	σ		Substituent la nucleu	σ	
	meta	*para*		*meta*	*para*
CH_3	−0,07	−0,17	NH_2	−0,16	−0,66
$C(CH_3)_3$	−0,07	−0,15	$N(CH_3)_2$	−0,21	−0,83
F	+0,34	+0,06	$NHCOCH_3$	+0,21	0,00
Cl	+0,37	+0,23	NO_2	+0,71	+0,78
Br	+0,39	+0,23	CHO	+0,38	+0,22
I	+0,35	+0,28	$COCH_3$	+0,38	+0,50
OH	+0,10	−0,37	COOH	+0,35	+0,41
O^-	−0,71	−1,00	COO^-	+0,10	+0,13
OCH_3	+0,11	−0,27	CN	+0,56	+0,66

Folosirea ecuației Hammett poate fi ilustrată printr-un exemplu. În cursul unei serii de experiențe efectuate asupra unui număr mare de benzoați de etil substituiți la nucleu, s-a găsit că *m*-nitro-derivatul se hidrolizează (în etanol de 85%, în prezență de hidroxid de sodiu, la 25°) de 65,3 ori mai repede decît benzoatul de etil nesubstituit. Introducînd în ecuația 1 această valoare, pentru k_X/k_0 și valoarea σ din tabela 7 pentru *m*-NO_2, se găsește $\rho = +2{,}54$. O valoare mai exactă pentru ρ (media unor măsurători efectuate pe un număr mai mare de acizi benzoici substituiți) este +2,537 (v. tabela 8). Folosind această valoare și valoarea σ pentru *p*-OCH_3 din tabela 7 în ecuație, se prevede că *p*-metoxibenzoatul de etil se va hidroliza (în condițiile specificate) mai încet decît benzoatul de etil, cu factorul 0,206. Valoarea experimentală este 0,214.

Tabela 8

Constante de reacții, ρ

Reacție	Dizolvant	Temp.°	Echilibru sau viteză	ρ
Ionizarea acizilor benzoici	apă	25	e	+1,000
Ionizarea acizilor benzoici	etanol	25	e	+1,957
Ionizarea fenolilor	etanol 50%	21	e	+2,545
Ionizarea ionilor de aniliniu	apă	25	e	+2,767
HCN + benzaldehide	etanol	20	e	−3,974
Hidrol. $XC_6H_4CH_2Cl$	acetonă 50%	60	v	−1,688
Hidrol. $XC_6H_4COOC_2H_5$	etanol 85%; HO^-	25	v	+2,537
Hidrol. $XC_6H_4CONH_2$	etanol 60%; H^+	52	v	−0,483
Esterif. $XC_6H_4CO_2H + CH_3OH$	metanol	40	v	−0,216

Examinînd tabela 7 se constată că, în concordanță cu rezultatele observațiilor calitative expuse în paginile precedente, grupele atrăgătoare de electroni au constante σ pozitive, iar cele respingătoare, negative. Constantele σ nu disting însă între efectele inductive și efectele de conjugare. Faptul însă că, de exemplu grupele OH și OCH_3 au valori σ pozitive în *meta* și negative în *para*, oglindește antagonismul dintre efectele $-I$ și $+E$ al acestor grupe, descris mai sus (p. 36). Din constantele σ ale halogenilor rezultă că efectul $-I$ al halogenilor este mai puternic decît al hidroxilului. Pe de altă parte, diferențele între σ_m și σ_p la cei patru halogeni sînt o indicație că efectul de conjugare al halogenilor ușori, în special al fluorului, este mai puternic decît al halogenilor grei.

Ecuația Hammett s-a dovedit de mare utilitate în determinări de reactivități și mecanisme de reacție. În anii din urmă au fost propuse diferite variante ale ecuației Hammett (diferite tipuri de constante σ) care tind să redea mai corect în special efectele de conjugare ale diferitelor grupe. Au fost imaginate asemenea ecuații și pentru reacțiile compușilor saturați.

II. ACIZI ALDEHIDICI ȘI ACIZI CETONICI

Proprietățile combinațiilor conținînd în molecula lor grupa carboxil, alături de o grupă aldehidică sau cetonică, variază mult cu poziția reciprocă a celor două grupe funcționale. Se împart, de aceea, combinațiile din această clasă în acizi α-, β-, γ-aldehidici sau cetonici etc.

Unii acizi α-carbonilici sînt produși naturali importanți; acizii β-carbonilici sînt, mai toți, produși de sinteză, iar aplicațiile lor se întîlnesc, în cea mai mare parte, tot în domeniul sintetic.

1. ACIZI α-ALDEHIDICI ȘI α-CETONICI

Nu poate exista decît un singur acid α-aldehidic, dar se cunosc numeroși acizi α-cetonici, R—CO—COOH, deosebindu-se prin radicalul R.

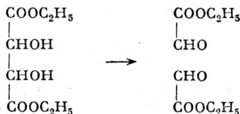
Acidul glioxilic, HOOC—CHO, este o substanță mult răspîndită în natură; se găsește în stare liberă în agrișe, mere, struguri și în alte fructe necoapte, din care apoi dispare după coacere.

Acidul glioxilic se obține sintetic din acidul diclor- sau dibromacetic, prin hidroliză cu apă la 140°:



$$Cl_2HC{-}COOH + H_2O \longrightarrow O{=}HC{-}COOH + 2HCl$$

Se mai formează prin reducerea electrolitică a acidului oxalic, în soluție de acid sulfuric, cu un catod de mercur (randament 87%). Esterul acidului glioxilic se obține prin oxidarea tartratului de etil, cu tetraacetat de plumb (Criegee, 1933):



Acidul glioxilic formează cu apa un hidrat, în care apa este legată la fel ca în hidratul de cloral, $HOOC{-}CH(OH)_2$; cristale, ușor solubile în apă, greu în alcool și eter, cu p.t. 98°. Majoritatea reacțiilor acestui acid au fost efectuate cu acest hidrat sau cu soluțiile sale apoase. Apa se elimină greu, obținîndu-se acidul glioxilic anhidru, sub forma unui sirop cu miros sufocant.

Esterul acidului glioxilic, $C_2H_5OOC{-}CHO$, se obține mai ușor în formă anhidră și este un lichid (p.f. 130°) cu mare tendință de polimerizare.

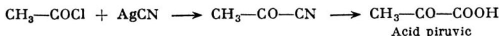
Acidul glioxilic este o substanță reactivă. Atît grupa carboxil cît și grupa carbonil au reacții normale: ultima formează o combinație bisulfitică,

o cianhidrină, o oximă, o fenilhidrazonă etc. Acidul glioxilic reduce soluţia amoniacală de săruri de argint. Cu hidroxizi alcalini la rece, dar şi cu apă, la cald, substanţa aceasta se transformă, după schema reacţiei Cannizzaro, în acid glicolic şi acid oxalic:



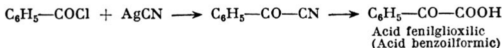
$$2\,HOOC—CHO + H_2O \longrightarrow HOOC—CH_2OH + HOOC—COOH$$

Acizi α-cetonici. 1. O metodă generală pentru prepararea combinaţiilor din această clasă constă în condensarea clorurilor sau bromurilor acide cu cianură de argint sau de cupru. O altă metodă constă în condensarea clorurilor acide cu acid cianhidric în prezenţa piridinei (Claisen). Se obţin nitrilii acizilor cetonici, care formează, prin hidroliză cu acid clorhidric, acizii cetonici liberi:



$$CH_3—COCl + AgCN \longrightarrow CH_3—CO—CN \longrightarrow CH_3—CO—COOH$$

Acid piruvic

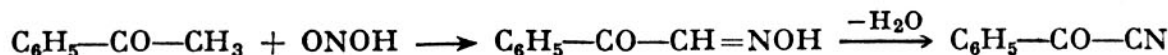


$$C_6H_5—COCl + AgCN \longrightarrow C_6H_5—CO—CN \longrightarrow C_6H_5—CO—COOH$$

Acid fenilglioxilic
(Acid benzoilformic)

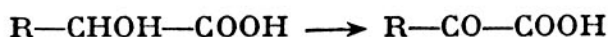
De asemenea se formează nitrilii acizilor cetonici din anhidride de acizi şi acid cianhidric la 240° sau din cetenă şi acid cianhidric.

2. Nitrilii acizilor α-cetonici se pot obţine şi din metil-cetone, prin nitrozare (v. p. 59) şi deshidratarea izonitrozo-derivaţilor cu anhidridă acetică:



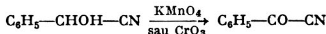
$$C_6H_5—CO—CH_3 + ONOH \longrightarrow C_6H_5—CO—CH{=}NOH \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5—CO—CN$$

3. O metodă generală pentru obţinerea acizilor α-cetonici constă în oxidarea α-hidroxi-acizilor:



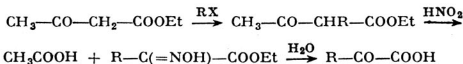
$$R—CHOH—COOH \longrightarrow R—CO—COOH$$

În mod asemănător se oxidează nitrilii α-hidroxi-acizilor (cianhidrinele aldehidelor), dînd nitrilii acizilor α-cetonici:



$$C_6H_5—CHOH—CN \xrightarrow[\text{sau } CrO_3]{KMnO_4} C_6H_5—CO—CN$$

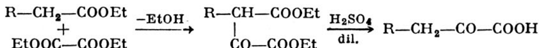
4. O altă metodă, tot generală, porneşte de la esterul acetilacetic, care întîi se alchilează (v. p. 70), apoi se transformă, prin tratare cu acid azotos, într-un α-oximino-ester. Acesta dă prin hidroliză un acid α-cetonic:



$$CH_3—CO—CH_2—COOEt \xrightarrow{RX} CH_3—CO—CHR—COOEt \xrightarrow{HNO_2}$$

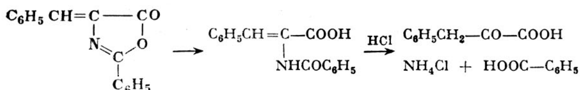
$$CH_3COOH + R—C({=}NOH)—COOEt \xrightarrow{H_2O} R—CO—COOH$$

5. Prin condensarea esterului oxalic cu esteri de acizi monocarboxilici (p. 55) se obţin derivaţi alchilaţi ai esterului oxalilacetic. Prin hidroliza blîndă a acestora se produce şi decarboxilare:

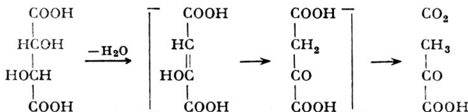


$$\begin{matrix} R—CH_2—COOEt \\ + \\ EtOOC—COOEt \end{matrix} \xrightarrow{-EtOH} \begin{matrix} R—CH—COOEt \\ | \\ CO—COOEt \end{matrix} \xrightarrow[\text{dil.}]{H_2SO_4} R—CH_2—CO—COOH$$

6. Acizii α-cetonici aromatici se obțin ușor din azlactone (v. „Amino-acizi. Sinteze"), prin hidroliză cu acizi minerali diluați:

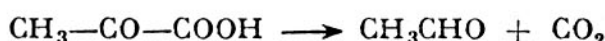


7. Primul termen al seriei, *acidul piruvic*, se prepară ușor prin distilarea acidului tartric cu sulfat acid de potasiu (Berzelius, 1835). Intermediar se formează probabil, prin eliminarea unei molecule de apă, acidul hidroximaleic, a cărui formă cetonică, acidul oxalilacetic, se decarboxilează:



Proprietăți. 1. Atît grupa carboxil cît și grupa carbonil, din acizii α-cetonici, prezintă toate reacțiile caracteristice ale acestor grupe. Se cunosc esteri, oxime, hidrazone etc. ai acizilor α-cetonici. Grupa cetonică poate lua parte la reacții de condensare de tip aldolic și adiționează acid cianhidric și bisulfit de sodiu.

2. Acizii α-cetonici pot fi decarboxilați (mai greu însă decît acizii β-cetonici; v. mai departe). Acidul piruvic se descompune abia la încălzire cu acid sulfuric diluat, la 150°, în acetaldehidă și bioxid de carbon:



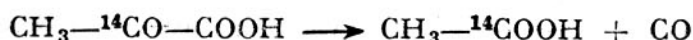
În mod similar se decarboxilează și acidul fenilglioxilic, $C_6H_5—CO—$ $—COOH$.

Decarboxilarea acizilor α-cetonici este catalizată de aminele primare aromatice, de ex. de anilină, dar mai bine încă de o enzimă, *carboxilaza*, produsă de drojdia de bere. Aceasta acționează la rece, în soluție apoasă practic neutră. Datorită acestei reacții acidul piruvic este fermentat de drojdia de bere, dînd etanol și bioxid de carbon. Acidul piruvic este un intermediar important în fermentația alcoolică și în glicoliză (v. „Transformări biochimice ale monozaharidelor").

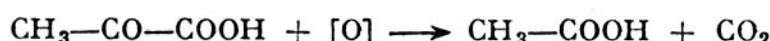
3. Prin încălzirea cu acid sulfuric concentrat, la 60—80°, se produce o reacție de decarbonilare:



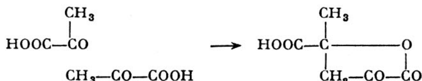
Prin marcarea unuia dintre atomi s-a putut stabili că oxidul de carbon provine din grupa carboxil a acidului inițial:



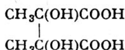
4. Acizii α-cetonici se oxidează ușor și sînt deci agenți reducători. Acidul piruvic reduce soluția amoniacală de săruri de argint formînd o oglindă. Apa oxigenată realizează deosebit de ușor această oxidare, dînd cu randament cantitativ acidul monocarboxilic imediat inferior și bioxid de carbon:



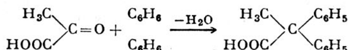
Acidul piruvic, acidul propanonoic, $CH_3-CO-COOH$, este un lichid cu p.f. 61°/12 mm și 165°/760 mm, cu ușoară descompunere. Proaspăt purificat formează cristale cu p.t. 13,6°, care însă se descompun la conservare. Totodată are loc o condensare de tip aldolic, lentă, care poate fi accelerată de prezența acidului clorhidric și care duce la o ceto-lactonă:



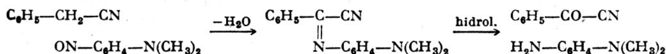
Prin reducere cu zinc și acid clorhidric, acidul piruvic trece în acid lactic, $CH_3-CHOH-COOH$, alături de puțin *acid dimetiltartric*, care provine dintr-o condensare de tip pinacolic:



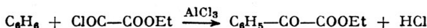
Reactivitatea grupei cetonice se manifestă și în unele condensări cu derivați aromatici, catalizate de acidul sulfuric concentrat:



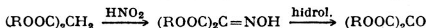
Acidul fenilglioxilic, $C_6H_5-CO-COOH$, formează cristale cu p.t. 65—66°. Se poate obține prin aplicarea metodelor generale descrise mai sus sau pornind de la cianura de benzil:



O altă cale pentru obținerea acidului fenilglioxilic constă într-o condensare Friedel-Crafts a benzenului cu clorura-ester a acidului oxalic:



Acizi α-cetonici dicarboxilici. *Acidul mesoxalic*, $HOOC-CO-COOH + H_2O$, se prepară prin hidroliza ureidei sale, *aloxanul* (v. acolo). Esterul acidului mesoxalic se formează din esterul izonitrozo-malonic (vol. I):



Acidul mesoxalic nu se poate obține anhidru, ci numai combinat cu o moleculă de apă, $(HOOC)_2C(OH)_2$; cristale incolore cu p.t. 121°. Esterul său se poate izola și anhidru, și are o culoare galben-verzuie. Esterul atrage apă din atmosferă, cu care dă un hidrat incolor; la distilare în vid, pierde însă din nou apa.

Acidul mesoxalic se descompune ușor, la încălzire în soluție apoasă, eliminînd bioxid de carbon și dînd acid glioxilic:

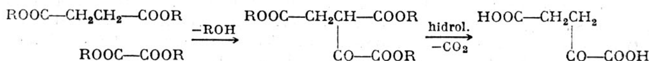


$$HOOC—CO—COOH \longrightarrow HOOC—CHO + CO_2$$

Acidul mesoxalic are proprietăți reducătoare puternice; formează o oximă, o fenilhidrazonă etc.

Acidul oxalilacetic, $HOOC—CH_2—CO—COOH$, este în același timp un α- și un β-ceto-acid și va fi descris în capitolul următor (p. 80).

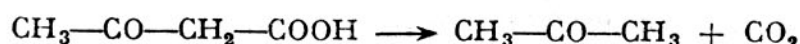
Acidul α-cetoglutaric, $HOOC—CH_2CH_2—CO—COOH$, p.t. 113°, se obține sintetic prin hidroliza acidului α,α-dibromglutaric sau prin condensarea esterului succinic cu ester oxalic, urmată de hidroliză:



Acizii α-cetonici au o mare însemnătate biologică. Despre rolul acidului piruvic în unele procese biochimice s-a vorbit mai sus. Acidul α-cetoglutaric joacă un rol esențial în procesul biologic numit „Ciclul acidului citric" (v. acolo). Pe de altă parte, acizii α-cetonici sînt intermediari importanți în procesele de sinteză și degradare ale amino-acizilor.

2. ACIZI β-ALDEHIDICI ŞI β-CETONICI

Acizii liberi din această clasă sînt nestabili. Cel mai simplu reprezentant al acizilor β-cetonici și cel mai cunoscut, *acidul acetilacetic*, se obține prin hidroliza esterului său, sub forma unei mase cristaline, foarte higroscopice, cu p.t. 36—37°, solubilă în apă în orice proporție. Acest acid se descompune extrem de ușor, spontan sau la o ușoară încălzire, în bioxid de carbon și acetonă:



$$CH_3—CO—CH_2—COOH \longrightarrow CH_3—CO—CH_3 + CO_2$$

Acidul azotos transformă acidul acetilacetic, imediat, în izonitrozo-acetonă (oximino-acetonă), $CH_3—CO—CH{=}NOH$ și bioxid de carbon. Soluția apoasă a acidului acetilacetic dă cu clorura ferică o colorație roșie-violetă intensă, datorită formei enolice (p. 63).

Acidul acetilacetic este un intermediar normal al oxidării acizilor din grăsimi în organismul animal; el apare, în concentrații mici, în urina bolnavilor de diabet (v. vol. I, „Biochimia grăsimilor").

Unii acizi β-cetonici sînt mai stabili şi se pot obţine în stare cristalizată, dar şi aceştia se decarboxilează la încălzire. Vom menţiona *acidul benzoil-acetic*, a cărui sare de sodiu se formează fie din esterul său, prin saponificare, fie din combinaţia sodată a acetofenonei suspendată în eter uscat, prin tratare cu bioxid de carbon:



$$C_6H_5—CO—CH_2Na + CO_2 \longrightarrow C_6H_5—CO—CH_2—COONa$$

Acidul benzoilacetic liber se poate recristaliza din benzen sau din eter de petrol şi formează cristale care se topesc la 103—104°, decarboxilîndu-se. În soluţie alcoolică, decarboxilarea se produce chiar la temperatura camerei. Stabilitatea mai mare a acidului benzoilacetic se datoreşte structurii sale enolice. Aceasta determină şi stabilitatea acidului oxalilacetic (p. 80).

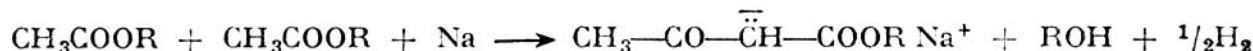
Esterii acizilor β-cetonici, spre deosebire de acizii liberi, sînt combinaţii stabile. Reacţiile prin care se formează aceşti compuşi şi transformările lor fac parte din metodele sintetice cele mai importante ale chimiei organice.

Condensări de esteri. *Esterul acidului acetilacetic* sau *acetilacetatul de etil* se obţine prin tratarea acetatului de etil cu sodiu metalic (sub formă de bucăţi sau sîrmă), la temperatura camerei (Geuther, 1863). Ecuaţia stoechiometrică a reacţiei indică eliminarea unei molecule de alcool între două molecule de ester (R este o grupă alchil, de obicei C_2H_5):



$$CH_3COOR + CH_3COOR \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—COOR + ROH$$

Sodiul ia parte la reacţie şi se obţine de fapt combinaţia sodată a esterului acetilacetic, în care sodiul înlocuieşte un atom de hidrogen. Reacţia completă este deci redată prin:

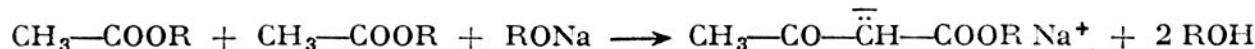


$$CH_3COOR + CH_3COOR + Na \longrightarrow CH_3—CO—\overset{-}{\ddot{C}}H—COOR\,Na^+ + ROH + {}^1/_2H_2$$

Din combinaţia sodată se pune apoi în libertate esterul β-cetonic, prin tratare cu un acid.

S-a observat că acetatul de etil extrem de bine purificat, de ultimele urme de alcool, nu reacţionează cu sodiul metalic; reacţia porneşte însă dacă mediul de reacţie conţine mici cantităţi de alcool. Rezultă de aici că agentul de condensare nu este sodiul metalic, ci alcoxidul de sodiu ce ia naştere în reacţia dintre acest metal şi alcool. O dată reacţia pornită, alcoolul ce se formează se transformă în noi cantităţi de alcoxid. Din cauza aceasta, cînd se lucrează cu ester bine purificat, viteza de reacţie este mică la început dar creşte pe măsură ce progresează reacţia.

Ecuaţia stoechiometrică exactă a formării esterului acetilacetic sodat este deci:



$$CH_3—COOR + CH_3—COOR + RONa \longrightarrow CH_3—CO—\overset{-}{\ddot{C}}H—COOR\,Na^+ + 2\,ROH$$

Agentul de condensare cel mai des utilizat, în condensările de esteri, este etoxidul de sodiu, C_2H_5ONa. Acesta se obţine, liber de alcool, lăsînd să reacţioneze pulbere de sodiu, suspendată într-un dizolvant inert (xilen, benzen sau eter), cu cantitatea calculată de etanol.

Unele condensări de esteri (în special cu ester oxalic) au loc chiar în prezenţă de alcool, fără ca randamentul să sufere.

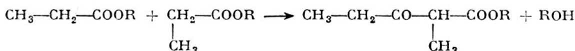
Se mai folosesc ca agenți de condensare amidura de sodiu și hidrura de sodiu. Alți agenți de condensare au fost utilizați mai mult pentru elucidarea mecanismului de reacție (v. p. 61).

Amidura de sodiu este un agent de condensare mult mai puternic decît etoxidul de sodiu (fiindcă anionul NH_2^- este o bază mult mai tare decît $C_2H_5O^-$). În schimb, amoniacul format în reacție dă naștere uneori la reacții secundare (de ex. transformă grupa COOEt în $CONH_2$). Hidrura de sodiu a fost recomandată, în locul sodiului metalic, spre a evita o reacție secundară produsă de acesta: condensarea aciloinică între două molecule de ester (v. acolo).

Prin condensări de esteri se pot sintetiza numeroase combinații (L. Claisen; după 1887). Se disting în aceste reacții, la fel ca în condensările aldehidelor (vol. I), o *componentă metilenică* (donoare de electroni) și o *componentă esterică* (acceptoare de electroni). Componenta metilenică conține o grupă CH_3 sau CH_2 (vom vedea mai departe că în unele condiții poate reacționa chiar o grupă CH), activată prin vecinătatea unor grupe COOR, CO, CN etc. (Despre mecanismul acestei activări v. p. 85.)

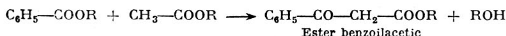
Vom enumera principalele categorii de condensări de esteri:

1. *Condensări între esteri.* S-a descris mai sus condensarea esterului acetic cu el însuși. La fel se condensează și esterii omologilor acidului acetic, avînd o grupă CH_2 lîngă grupa COOR. La acești esteri superiori, randamentele sînt în general mai mici (v. și p. 61).



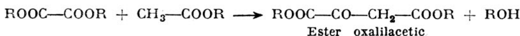
$$CH_3{-}CH_2{-}COOR + CH_2(CH_3){-}COOR \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}CO{-}CH(CH_3){-}COOR + ROH$$

Se pot condensa și doi esteri deosebiți; interes preparativ prezintă însă numai cazul în care unul dintre ei nu poate fi decît componentă esterică și este foarte reactiv (altfel rezultă un amestec de esteri cetonici):



$$C_6H_5{-}COOR + CH_3{-}COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester benzoilacetic}}{C_6H_5{-}CO{-}CH_2{-}COOR} + ROH$$

Esterul acidului oxalic reacționează deosebit de ușor, cu esteri alifatici:



$$ROOC{-}COOR + CH_3{-}COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester oxalilacetic}}{ROOC{-}CO{-}CH_2{-}COOR} + ROH$$

Efectul de activare, produs de grupa carbetoxil asupra grupei CH_2 sau CH_3, se transmite prin duble legături conjugate cu ea (efect de vinilogie). Astfel, prin condensarea esterului crotonic cu ester oxalic, se obține esterul oxalilcrotonic (Lapworth):



$$ROOC{-}COOR + CH_3{-}CH{=}CH{-}COOR \longrightarrow ROOC{-}CO{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}COOR + ROH$$

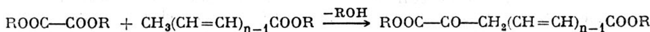
Esterul acidului sorbic (vol. I) se condensează în mod asemănător:

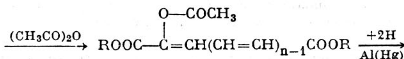


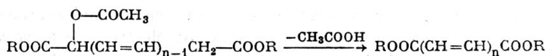
$$ROOC{-}COOR + CH_3(CH{=}CH)_2{-}COOR \longrightarrow ROOC{-}CO{-}CH_2(CH{=}CH)_2COOR$$

Prin oxidarea esterului oxalilcrotonic sau a acidului corespunzător, cu apă oxigenată, se obține *acidul glutaconic*, $HOOC-CH_2-CH{=}CH-COOH$.

Reacția aceasta a fost extinsă la sinteza acizilor polienici dicarboxilici, pornind de la acizii polienici monocarboxilici. Fazele reacției sînt următoarele (n = 3, 4, 5 sau 7) (R. Kuhn):

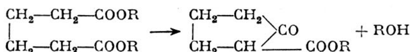






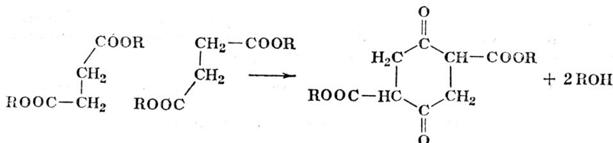
După cum se vede, esterul cetonic obținut se transformă, cu anhidridă acetică, într-un enol-acetat; acesta se hidrogenează cu amalgam de aluminiu la marginile sistemului polienic și apoi se elimină acid acetic, cu o bază, tot de la marginile sistemului de duble legături conjugate.

2. *Condensări de esteri dicarboxilici ducînd la esteri β-cetonici ciclici.* Prin tratarea esterilor acizilor dicarboxilici, avînd șase sau șapte atomi de carbon în catena principală (cu agenții de condensare obișnuiți: alcoxid sau amidură de sodiu) se produce o condensare intramoleculară. Din esterul acidului adipic se obține *esterul acidului ciclopentanon-2-carboxilic* (W. Dieckmann, 1894):



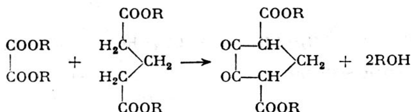
În mod asemănător, esterul acidului pimelic (carboxilii în poziția 1,7) dă esterul acidului ciclohexanon-carboxilic, iar esterul acidului suberic (carboxilii în poziția 1,8) dă esterul acidului cicloheptanon-carboxilic. Reacția nu se aplică la esterii acizilor dicarboxilici $C_9—C_{12}$, dar dă randamente acceptabile la esterii acizilor $C_{13}—C_{15}$ (N. J. Leonard, 1958).

Esterul acidului succinic reacționează după un mecanism asemănător, însă condensarea are loc aici între două molecule; se obține *esterul succinil-succinic (esterul acidului ciclohexan-1,4-dion-2,5-dicarboxilic)*:

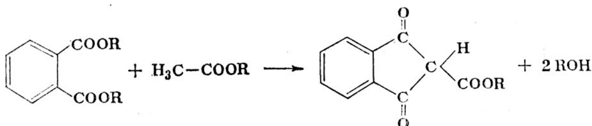


Varianta aceasta a reacției nu este utilizabilă la esterii acizilor dicarboxilici C_5, C_6 și C_7, dar dă randamente mici la esterii acizilor $C_8—C_{13}$.

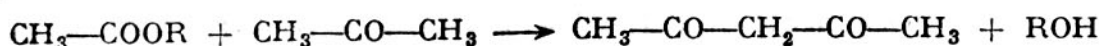
Esterul acidului glutaric se condensează cu ester oxalic, dînd esterul acidului ciclopentandion-dicarboxilic:



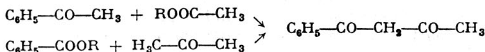
Deosebit de uşor se produce condensarea esterului ftalic cu esterul acetic, formînd *esterul acidului indan-1,3-dion-2-carboxilic (esterul acidului dicetohidrinden-carboxilic)*:



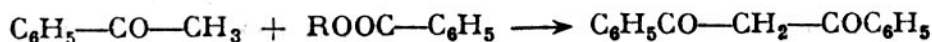
3. *Condensări între esteri şi cetone, ducînd la β-dicetone şi la derivaţii lor.* Grupele CH_2 şi CH_3 sînt activate de o grupă carbonil vecină, în acelaşi mod ca de o grupă carbetoxil. Prin condensarea esterului acetic cu acetonă, în prezenţa etoxidului de sodiu, se formează *acetilacetona*:



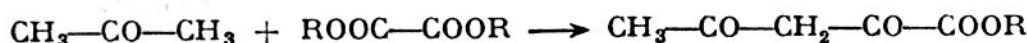
Benzoilacetona se obţine fie prin condensarea acetatului de etil cu acetofenonă, fie a benzoatului de etil cu acetonă, în prezenţa etoxidului de sodiu:



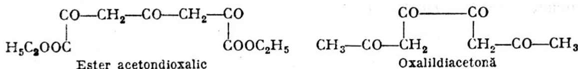
Prin condensarea acetofenonei cu benzoat de etil se obţine *dibenzoilmetanul*:



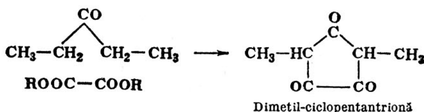
Acetona se condensează cu esterul acidului oxalic formînd *oxalilacetona*, o combinaţie care este simultan ester α-cetonic şi β-dicetonă:



Variind proporţiile de ester oxalic şi de acetonă iau naştere produşi de reacţie deosebiţi: dintr-un mol de acetonă şi doi moli de ester oxalic se obţine *esterul acetondioxalic*; din doi moli de acetonă şi unul de ester oxalic se formează o tetracetonă, *oxalildiacetona*:



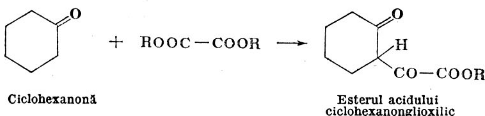
Se pot realiza și ciclizări prin condensarea esterului oxalic cu omologi ai acetonei, cum este dietil-cetona:



Dimetil-ciclopentantrionă

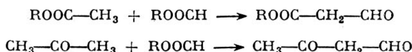
Esterul oxalic se condensează, în mod asemănător, cu acetofenona, sub acțiunea etoxidului de sodiu, și dă *esterul acidului benzoilpiruvic* (oxalilacetofenona), $C_6H_5CO—CH_2—CO—COOR$, și *oxalildiacetofenona*, $C_6H_5COCH_2—CO—CO—CH_2COC_6H_5$.

Cu cetone ciclice, esterul oxalic reacționează, după aceeași schemă:



Ciclohexanonă — Esterul acidului ciclohexanonglioxilic

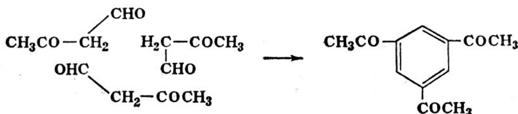
4. *Condensări cu ester formic.* Formiatul de etil reacționează în același mod ca omologii săi mai înalți; cu acetatul de etil dă naștere *esterului formil-acetic*, cu acetona, *formilacetonei*. Amîndoi acești produși se izolează sub formă de combinație sodată:



$$ROOC—CH_3 + ROOCH \longrightarrow ROOC—CH_2—CHO$$

$$CH_3—CO—CH_3 + ROOCH \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—CHO$$

Esterul formilacetic și formilacetona nu se pot izola în stare liberă, prin acidularea combinațiilor sodate, fiindcă grupele CH_2 și CHO pe care le conțin sînt foarte reactive și se condensează între ele instantaneu. Din esterul formilacetic se formează esterul acidului trimesic; din formilacetonă se formează o tricetonă aromatică, *triacetilbenzenul*:

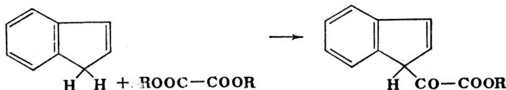


Esterii omologilor superiori ai acidului acetic și cetonele mai înalte dau însă, cu ester formic, produși de condensare cu catenă ramificată, izolabili în stare liberă. Așa de exemplu, din esterul acidului fenilacetic și ester formic se formează *esterul formil-fenilacetic*:



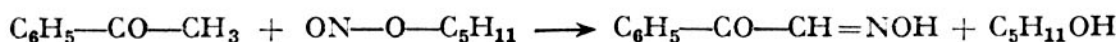
5. *Alte tipuri de condensări de esteri.* Pot îndeplini funcțiunea de componentă metilenică într-o condensare de esteri și cele trei hidrocarburi cu grupă CH_2 reactivă, ciclopentadiena, indenul și fluorenul.

Din inden și ester oxalic se obține *esterul acidului indenilglioxilic:*

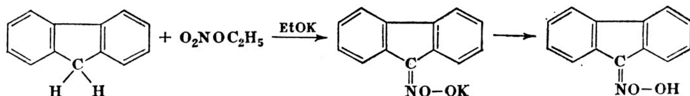


La fel, din fluoren și benzoat de etil, se formează 9-*benzoilfluorenul.*

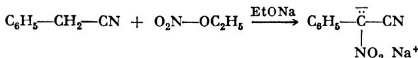
Esterii acidului azotos și azotic se condensează în prezența alcoxizilor alcalini în același mod ca esterii acizilor organici. Aplicațiile acestei reacții sînt însă mai puțin generale. Nitriții de alchil se condensează cu cetonele (nu însă cu esterii acizilor organici simpli), în prezența etoxidului de sodiu, și dau izonitrozo-cetone (vol. I). Din acetofenonă și nitrit de izoamil se formează izonitrozo-acetofenona (oxima fenilglioxalului):



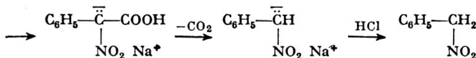
Fluorenul se condensează cu nitratul de etil, însă numai în prezența etoxidului de potasiu, și dă 9-*nitrofluorenul*, sub forma sării de potasiu. Prin acidularea acesteia se formează *aci*-9-nitrofluorenul (forma normală a acestui nitro-derivat nefiind stabilă):



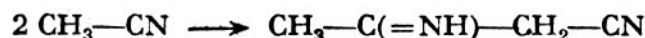
La fel reacționează și unii derivați funcționali ai acizilor conținînd o grupă CH_2 reactivă. Astfel, fenilacetonitrilul se condensează cu nitratul de etil și dă sarea de sodiu a nitro-fenilacetonitrilului:



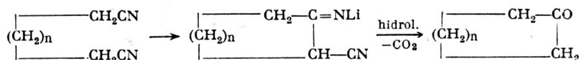
Hidroliza acestei combinații, cu hidroxid de sodiu, constituie o bună metodă de preparare a fenilnitrometanului:



6. *Condensări de nitrili.* Reacții mult asemănătoare cu condensările de esteri sînt condensările de nitrili, care se petrec sub acțiunea sodiului metalic sau a etoxidului de sodiu și duc la imino-nitrili de acizi β-cetonici, de ex.:



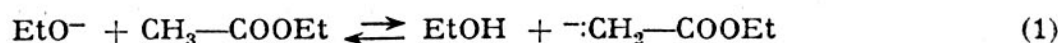
Reacția aceasta prezintă interes prin aplicarea ei la obținerea de cicluri mari. Sintezele de cicluri prin metoda Dieckmann (p. 56) se aplică numai la esterii acizilor dicarboxilici cu șase și cu șapte atomi de carbon în moleculă. La esterii sau nitrilii acizilor dicarboxilici superiori se produc reacții intermoleculare, ducînd la produși de condensare liniară macromoleculari. Aceste reacții nedorite pot fi suprimate lucrîndu-se la diluții extrem de mari. Agentul de condensare utilizat este compusul cu litiu al etilanilinei, $C_6H_5N(Li)C_2H_5$ (K. Ziegler, 1933):



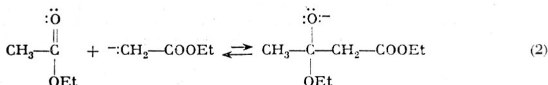
În practică soluția de dinitril, în eter, se picură extrem de încet peste soluția agentului de condensare în eter la fierbere, realizîndu-se astfel condițiile „ultradiluției" cerute de metodă, fără a recurge la volume prea mari de dizolvant. Prin metoda aceasta se obțin cetonele cu cicluri mari (15—30 atomi de carbon), cu randamente ajungînd pînă la 80%. La ciclurile medii (8—12 atomi de carbon) randamentele rămîn însă mici (sub 1%).

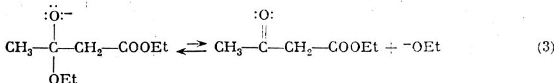
Mecanismul reacțiilor de condensări de esteri. Contribuții importante la înțelegerea mecanismului de reacție au adus: Claisen (1888); Dieckmann (1900); Michael (1900); Lapworth (1901); Arndt (1936) și Hauser (1937).

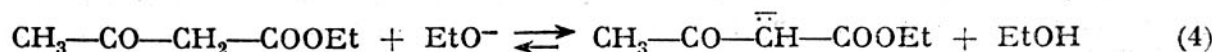
Într-o condensare de esteri, de ex. în condensarea a două molecule de acetat de etil, se disting patru reacții elementare consecutive. Toate sînt reversibile (control termodinamic tipic):



$$EtO^- + CH_3\text{—}COOEt \rightleftharpoons EtOH + {}^{-}\!:CH_2\text{—}COOEt \quad (1)$$

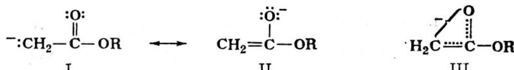






$$CH_3\text{—}CO\text{—}CH_2\text{—}COOEt + EtO^- \rightleftharpoons CH_3\text{—}CO\text{—}\overline{C}H\text{—}COOEt + EtOH \quad (4)$$

1. Reacția 1 constă în transferul unui proton de la molecula de ester, ce joacă rol de componentă metilenică, la ionul de etoxid. Acesta fiind o bază, esterul ce pierde un proton este un acid (echilibru protolitic). Anionul ce rezultă (baza conjugată a acidului) poate fi formulat cu doi electroni neparticipanți la carbon (I) sau ca enolat (II). De fapt este vorba de un anion mezomer, repartiția electronilor fiind intermediară între I și II, ceea ce se poate reprezenta și prin III:



Stabilizarea prin conjugare a anionilor proveniți din esterii acizilor monocarboxilici este mai slabă decît de exemplu aceea a anionului esterului malonic (la a cărui conjugare participă două grupe COOR). Cu alte cuvinte, esterii acizilor monocarboxilici sînt acizi mai slabi decît esterul malonic; echilibrul reprezentat prin ecuația 1 este deplasat mult spre stînga. Pentru a obține o concentrație apreciabilă de anion de ester este necesar să se utilizeze (ca agent de condensare)

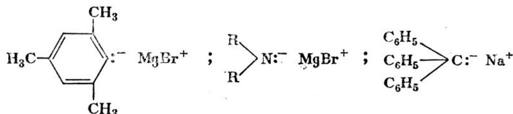
o bază foarte tare. Se înțelege, de aceea, pentru ce reacția de condensare de esteri nu poate avea loc în prezența apei și uneori nici chiar în prezența etanolului, care fiind niște dizolvanți prea acizi plafonează tăria bazei la aceea a bazelor HO^-, respectiv EtO^-, după un principiu bine cunoscut (vol. I).

Există dovezi experimentale stereochimice în favoarea formării de anioni din esterii acizilor monocarboxilici, sub acțiunea bazelor tari (v. „Stereochimia II. Racemizarea").

2. Reacția 2 de mai sus este analoagă cu hidroliza bazică a unui ester (vol. I); ca și în această reacție un anion se adiționează la grupa COOR a componentei esterice. Produsul reacției 2 (de fapt un intermediar nestabil) se stabilizează eliminînd un anion, fie $ROOC-CH_2:^-$, fie RO^-. În cazul din urmă (reacția 3) se formează ester acetilacetic. În reacția 3 se regenerează deci etoxidul consumat în 1 și procesul s-ar putea opri aici. Etoxidul se consumă însă din nou în reacția 4, la transformarea esterului acetilacetic în anionul său stabil.

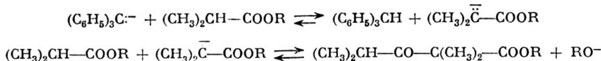
3. Unul din produșii reacției 1 este etanolul. Reacția fiind reversibilă, prezența etanolului va deplasa echilibrul spre stînga. Aceasta influențează în mod nefavorabil mersul reacțiilor 2, 3 și 4; de aceea, randamentul în ester acetilacetic este mic (circa 30%, în procedeul obișnuit). Neajunsul acesta poate fi într-o mare măsură înlăturat dacă se lucrează în așa-numite „condiții forțate". Acestea se realizează folosind un exces de ester și îndepărtînd alcoolul format (de obicei împreună cu o parte din ester) prin distilare. În modul acesta, randamentul la autocondensarea acetatului de etil poate fi urcat la 75—80% (de asemenea și la condensările esterilor omologilor acidului acetic; p. 55).

4. Există și un alt mijloc pentru a deplasa echilibrul 1 spre dreapta, anume: folosirea unei baze mai tari drept agent de condensare. Încă de mult s-a observat (Claisen) că amidura de sodiu este un agent de condensare mai eficace decît etoxidul de sodiu. Și mai eficace este hidrura de sodiu. Rezultate bune s-au obținut apoi cu compuși organo-magnezieni, în special cu bromura de mesitil-magneziu, al cărei anion, din cauza împiedicării sterice a grupelor metil, nu se adiționează la grupa COOR în modul cunoscut, ci funcționează ca o bază extrăgînd un proton din componenta metilenică.



La fel se comportă compușii magnezieni obținuți din amine secundare, cum sînt dietilamina sau diizopropilamina, și bromură de etil-magneziu. Foarte bune rezultate s-au obținut apoi cu trifenilmetil-sodiu (Hauser). Trifenilmetil-sodiul, un compus intens colorat (vol. I), se obține agitînd trifenilclormetan, în soluție eterică, cu amalgam de sodiu.

Cu ajutorul acestor baze foarte tari s-au realizat condensări de esteri care nu pot fi efectuate cu agenții de condensare clasici. Astfel esterul acidului izobutiric nu se poate condensa cu el însuși, cu ajutorul etoxidului de sodiu. Pe baza acestei încercări nereușite s-a emis, mai de mult, o teorie potrivit căreia reacția de condensare de esteri are loc numai în cazul cînd componenta metilenică conține o grupă CH_2 lîngă grupa activantă (și nu are loc cînd conține grupa CH). Anionul trifenilmetil este o bază atît de tare încît poate deplasa echilibrul din reacția 1 complet spre dreapta; devine astfel posibilă condensarea esterului izobutiric, cu el însuși, cu randament mare:



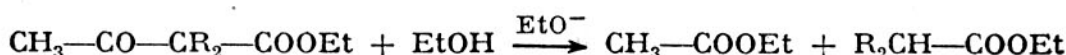
$$(C_6H_5)_3C:^- + (CH_3)_2CH-COOR \rightleftharpoons (C_6H_5)_3CH + (CH_3)_2\bar{\ddot{C}}-COOR$$

$$(CH_3)_2CH-COOR + (CH_3)_2\bar{C}-COOR \rightleftharpoons (CH_3)_2CH-CO-C(CH_3)_2-COOR + RO^-$$

Esterul izobutiril-izobutiric astfel obținut nu conține hidrogen în poziția α și, din cauza aceasta, nu poate forma o combinație sodată. Reacția reprezentată prin ecuația 4 de mai sus nu mai este deci posibilă, în acest caz. Rezultă de aici că reacția 4 nu este indispensabilă pentru

formarea esterului β-cetonic; ea intervine ca o reacţie secundară, posterioară stadiului esenţial al sintezei. Totuşi reacţia 4 nu este fără influenţă asupra mersului reacţiei, căci trecerea esterului acetilacetic în anionul său are drept urmare o deplasare a echilibrelor 1, 2 şi 3 spre dreapta şi deci măreşte randamentul final (Arndt şi Eistert).

5. Esterii β-cetonici dialchilaţi în poziţia α se scindează prin alcooliză mult mai uşor decît esterii monoalchilaţi şi aceştia decît esterii nealchilaţi în această poziţie („scindare acidă", v. p.73):

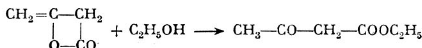


Au loc în acest caz reacţiile 3, 2 şi 1 în sens invers (de la dreapta la stînga) şi ireversibil, căci EtO^- nu este o bază destul de tare pentru a extrage un proton din $R_2CH—COOEt$.

6. Din cele de mai sus rezultă că: randamentul de ester β-cetonic, în reacţiile de condensări de esteri, depinde, în stadiul 1, de tăria bazei folosite ca agent de condensare (şi de tăria acidă a esterului monocarboxilic, adică de tendinţa sa de a forma un anion, tendinţă determinată de structura sa), iar în stadiile 3 respectiv 4 de tăria bazelor formate (RO^-, respectiv anionul esterului β-cetonic). În ansamblu: formarea de ester β-cetonic este cu atît mai favorizată cu cît baza rezultată din reacţie este mai slabă, iar baza folosită ca agent de condensare este mai tare. Într-adevăr, anionul esterului acetilacetic, ce ia naştere în reacţia 4, este o bază mai slabă decît ionul de etoxid folosit în 1 (sau, altfel spus, esterul acetilacetic este un acid mai tare decît etanolul). În acest fel echilibrul din reacţia 4 este deplasat spre dreapta; în condensarea esterului izobutiric, care se opreşte la reacţia 3, baza formată, $C_2H_5O^-$, este mai slabă decît anionul trifenilmetil, $(C_6H_5)_3C:^-$, utilizat ca agent de condensare.

Alte reacţii de formare ale esterilor β-cetonici şi ale β-dicetonelor. Mai puţin importante şi generale sînt şi următoarele metode pentru obţinerea de compuşi β-carbonilici.

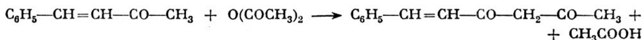
1. Esterul acetilacetic se formează prin tratarea dicetenei cu etanol:



Cu anilină se obţine, în mod similar, anilida acidului acetilacetic.

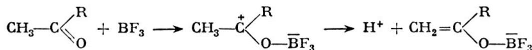
2. Anhidrida acetică se condensează cu cetone, în prezenţa fluorurii de bor, dînd β-dicetone; cu esteri se formează esteri β-cetonici (H. Meerwein):

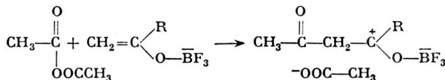




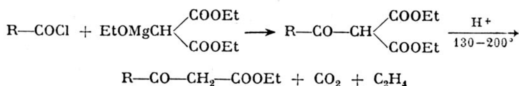


Mecanismul acestor condensări catalizate de acizi Lewis este probabil (Dewar):





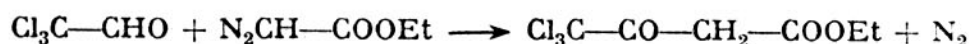
3. Produşii de condensare ai clorurilor acide cu ester malonic sodat (sau mai bine cu compuşii magnezieni obţinuţi din ester malonic, magneziu şi etanol) suferă o descompunere termică la încălzire cu un acid sulfonic aromatic, cum este acidul β-naftalinsulfonic, şi dau esteri β-cetonici:



$$R{-}COCl + EtOMgCH(COOEt)_2 \longrightarrow R{-}CO{-}CH(COOEt)_2 \xrightarrow[130-200^\circ]{H^+} R{-}CO{-}CH_2{-}COOEt + CO_2 + C_2H_4$$

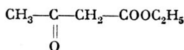
O aplicaţie a acestei metode va fi descrisă la pagina 74.

4. Unele aldehide reacţionează cu ester diazoacetic, dînd esteri β-cetonici:



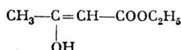
$$Cl_3C{-}CHO + N_2CH{-}COOEt \longrightarrow Cl_3C{-}CO{-}CH_2{-}COOEt + N_2$$

Tautomeria esterilor β-cetonici şi a β-dicetonelor. Esterul acetilacetic se comportă în unele dintre reacţiile sale ca şi cum ar avea structura I, în altele ca şi cum ar avea structura II:



$$CH_3{-}C({=}O){-}CH_2{-}COOC_2H_5$$

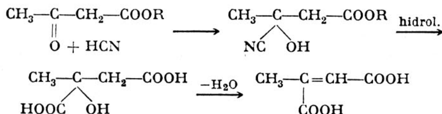
Forma cetonică (I)



$$CH_3{-}C(OH){=}CH{-}COOC_2H_5$$

Forma enolică (II)

1. Aşa de exemplu, esterul acetilacetic formează cu bisulfitul de sodiu, care este un reactiv caracteristic al grupei carbonil, o combinaţie bisulfitică, derivînd fără îndoială de la forma cetonică. Cu acidul cianhidric formează o cianhidrină, care prin saponificare şi deshidratare trece în acidul metilmaleic:



$$CH_3{-}C({=}O){-}CH_2{-}COOR + HCN \longrightarrow CH_3{-}C(CN)(OH){-}CH_2{-}COOR \xrightarrow{hidrol.} CH_3{-}C(COOH)(OH){-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{-H_2O} CH_3{-}C(COOH){=}CH{-}COOH$$

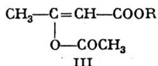
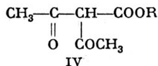
Hidroxilamina şi hidrazina reacţionează, de asemenea, normal, cu grupa carbonil, după cum vom arăta mai departe.

2. O altă categorie de reacţii ale esterului acetilacetic se reprezintă mai bine prin formula enolică, II. În primul rînd esterul acetilacetic are un caracter de acid slab; el se dizolvă în hidroxid de potasiu diluat (circa 2%), formînd o sare de potasiu, din care poate fi regenerat esterul iniţial, prin acidulare. Aciditatea esterului acetilacetic este mult mai bine redată de formula II, care seamănă, prin grupa ei hidroxil legată de o dublă legătură, cu formula fenolilor.

Esterul acetilacetic descompune iodura de metil-magneziu punînd în libertate metan (reacţie Zerevitinov); el conţine deci hidrogen activ, întocmai ca alcoolii şi fenolii.

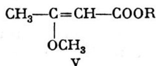
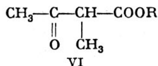
Asemănarea cu fenolii merge mai departe: cu clorură ferică, esterul acetilacetic dă o colorație roșie intensă. La fel reacționează *aci*-nitro-derivații (v. vol. I).

3. Prin tratare cu clorură de acetil, în prezența piridinei, esterul acetilacetic formează un derivat acetilat la oxigen (ester), nestabil, al formei enolice (III):

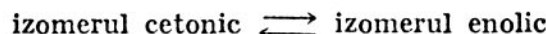



Prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu clorură de acetil se obține compusul acetilat la carbon IV și numai puțin III. Tratarea similară a esterului acetilacetic sodat, cu cloroformiat de etil, duce însă aproape numai la compusul O-acilat. Tot un compus substituit la oxigen se obține și prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu eter clormetilic, $ClCH_2-O-CH_3$.

4. În reacția cu diazometan (un reactiv specific al grupei HO acide, v. vol. I) se formează un eter metilic al formei enolice (V); un eter etilic similar se obține prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu ortoformiat de etil. Tratarea esterului acetilacetic sodat cu iodură de metil duce la un derivat alchilat la carbon (VI):

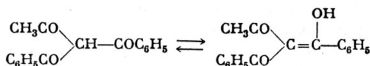
5. La esterul acetilacetic și la numeroși compuși cu structură similară, s-a dovedit că fiecare din cele două „forme" izomere corespunde unei specii chimice distincte. Acești izomeri se transformă însă ușor unul în altul. În substanța lichidă și în soluție se stabilește un echilibru:



Cînd unul dintre izomeri reacționează cu un reactiv specific al său, pe măsură ce acest izomer se consumă în reacție, echilibrul se deplasează. La sfîrșit, toată substanța este transformată în produsul de reacție al izomerului respectiv, chiar dacă acesta era conținut, în amestecul inițial, numai într-o proporție mică.

6. Izomerii ceto-enolici au putut fi separați și izolați în stare pură, în multe cazuri. Operația aceasta este relativ ușoară cînd acești izomeri sînt solizi, dar mult mai grea cînd sînt lichizi. În primul caz ei pot fi conservați de obicei timp îndelungat fără ca puritatea lor să scadă; în cel de-al doilea ei se transformă unul într-altul, dînd amestecul de echilibru obișnuit.

a. Pentru prima oară a fost observată existenţa a două forme izomere separabile (prin metode bazate, în general, pe cristalizare fracţionată) la *acetil-dibenzoil-metan*:



Cei doi izomeri, cu punctele de topire 85° şi 107—110°, izolaţi întîi (Claisen, 1906), s-au dovedit a fi forma enolică şi amestecul de echilibru. O a treia formă, cu p.t. 147—149° (Michael, 1906), a fost apoi recunoscută ca forma cetonică. Dificultăţile întîmpinate la identificarea şi izolarea acestei forme din urmă se datorau marii ei sensibilităţi faţă de catalizatorii bazici; alcalinitatea sticlei obişnuite, a tubuşoarelor pentru determinat punctul de topire, este suficientă pentru a cataliza transformarea rapidă a izomerului cu p.t. 147—149°, în amestecul de echilibru cu p.t. 107—110°. Folosirea unor capilare de sticlă neutră a permis apoi izolarea formei cetonice pure cu p.t. 151° (Dieckmann, 1920). Aceeaşi transformare rapidă a formei cetonice în amestecul de echilibru poate fi realizată şi cu alţi catalizatori bazici, de exemplu acetat de sodiu 1/200 N.

Izomerul enolic al acetil-dibenzoil-metanului se dizolvă imediat într-o soluţie de carbonat sau de hidroxid de sodiu; izomerul cetonic nu se dizolvă în carbonat şi se dizolvă numai *încet* în hidroxid de sodiu. Acest izomer din urmă are deci caracterul unui *pseudo-acid*.

b. La esterul acetilacetic, izolarea izomerilor ceto-enolici a fost mai grea, din cauza vitezei mari de transformare reciprocă. Pentru încetinirea acestei izomerizări, a fost necesar să se lucreze la temperatură joasă. Izomerul cetonic a fost obţinut în stare cristalizată, prin răcirea unei soluţii a amestecului de echilibru în eter de petrol, la —78°. Forma enolică a fost obţinută prin tratarea sării de sodiu, suspendată în eter de petrol, la —78°, cu acid clorhidric gazos; după filtrarea clorurii de sodiu formate, soluţia obţinută a fost evaporată sub presiune redusă (L. Knorr, 1911).

c. Proprietăţile celor doi izomeri ai esterului acetilacetic sînt redate în următoarea tabelă.

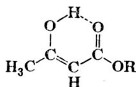
$CH_3—CO—CH_2—COOC_2H_5$ *Ester ceto-acetilacetic*:	$CH_3—C(OH)=CH—COOC_2H_5$ *Ester hidroxicrotonic* (*Ester enol-acetilacetic*):	*Ester de echilibru*:
Cristale: p.t. —39°	Lichid	Lichid
	Nu se solidifică pînă la —78°; În aer lichid se solidifică sub forma unei sticle, care apoi cristalizează.	La —78° depune cristalele *ceto*-esterului.
p.f. 40—41°/2 mm	—	39—40°/2 mm
n_D^{10} = 1,4217	1,4480	1,4235[1]
Se colorează cu $FeCl_3$ la —40°, după cîtva timp ($FeCl_3$ este catalizator de enolizare).	Se colorează la —78° imediat cu $FeCl_3$.	Se colorează la —40° imediat cu $FeCl_3$.
Nu reacţionează imediat cu brom.	Reacţionează imediat cu brom.	

[1] Din aceste valori ale indicelui de refracţie se calculează, prin interpolare, că esterul acetilacetic de echilibru conţine circa 7% formă enolică.

d. În stare solidă izomerii ceto-enolici sînt stabili, după cum s-a mai spus. Viteza cu care se produce izomerizarea, în stare lichidă sau în soluție, pînă la atingerea echilibrului depinde mult de puritatea produsului. Esterul *ceto*-acetilacetic foarte pur poate fi conservat, la temperatura camerei, mai multă vreme (săptămîni și chiar luni) dacă se evită contactul cu catalizatorii de izomerizare. Urme de baze și, într-o măsură mai mică, de acizi, de ex. de vapori de trietilamină sau de acid clorhidric, fumul de tutun (bazic), uneori chiar simpla trecere dintr-un vas în altul în aerul impur din laborator sînt suficiente pentru a accelera enorm trecerea *enol*-esterului în izomerul cetonic și transformarea inversă. Dacă într-un preparat de ester *enol*-acetilacetic deosebit de pur, avînd timpul de înjumătățire de circa 500 ore, se adaugă piperidină (catalizator bazic), în concentrație de numai $4 \cdot 10^{-5}$, viteza de transformare este mărită de 11 400 ori (Rice și Sullivan).

e. O separare a izomerilor ceto-enolici ai esterului acetilacetic este posibilă și prin simpla distilare fracționată sub presiune redusă a amestecului de echilibru (7,5% enol și 92,5% ceto-ester). Distilă întîi enol-esterul mai volatil, iar reziduul este compus din ceto-ester aproape pur (K. H. Meyer, 1912). Într-o variantă a acestei metode se distilă întîi amestecul de echilibru într-un balon de sticlă de sodiu, bazică. Echilibrul ceto-enol se deplasează repede, sub influența catalitică a peretelui cald al vasului, în favoarea formei enolice, așa că distilă o fracțiune bogată în enol-ester. Se obține astfel un distilat cu un conținut de 72—78% enol-ester. Prin fracționare într-un vas de cuarț, în care izomerizarea nu mai are loc, se obține enol-ester de puritate 99,8%.

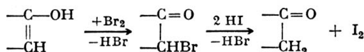
7. Surprinzătoare, la prima vedere, este volatilitatea mai mare a *enol*-esterului față de *ceto*-ester (știut fiind că alcoolii secundari au, în general, puncte de fierbere mai înalte decît cetonele corespunzătoare; alcoolul izopropilic, p.f. 81°; acetona, p.f. 56°). Volatilitatea mai mare a esterului *enol*-acetilacetic se datorește unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică), ceea ce împiedică formarea de legături de hidrogen intermoleculare, adică de asociații de molecule:



Dacă esterul *enol*-acetilacetic ar avea un hidroxil liber ar fi de așteptat să se dizolve ușor în apă și greu în hidrocarburi. În realitate, forma enolică se dizolvă în apă de circa 20 de ori mai greu și în eter de petrol de circa 10 ori mai ușor decît forma cetonică. O comportare asemănătoare s-a observat și la acetilacetonă.

8. *Conținutul de enol*, într-un amestec ceto-enolic, poate fi determinat prin titrare cu brom după K. H. Meyer (1911). Metoda se bazează pe obser-

vaţia că numai enolii, nu şi formele cetonice, reacţionează cu brom, dînd brom-cetone (v. şi p. 94):

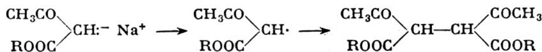


Pentru a evita transformarea formei cetonice în forma enolică, în timpul titrării, se lucrează repede şi la temperatură joasă. Peste amestecul ceto-enolic, la 0°, se toarnă soluţia de brom în exces. Se adaugă apoi o soluţie de β-naftol sau o alchenă, care se combină imediat cu bromul neintrat în reacţie. Toate aceste operaţii durează mai puţin de 15 secunde. Esterul brom-cetonic astfel format conţine brom foarte reactiv, care reacţionează instantaneu cu o soluţie acidulată de iodură de potasiu; iodul pus în libertate se titrează în mod obişnuit.

Combinaţiile cu metale ale esterilor β-cetonici şi ale compuşilor asemănători. 1. S-a arătat mai sus că esterul acetilacetic formează o combinaţie sodată. Acest ester se dizolvă uşor într-o soluţie diluată de hidroxid de sodiu şi poate fi regenerat neschimbat, din această soluţie, prin acidulare.

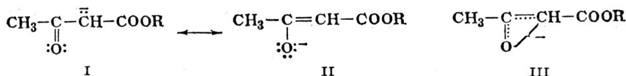
Pentru sinteze se utilizează o soluţie a esterului acetilacetic sodat în etanol absolut, obţinută prin adăugarea esterului acetilacetic peste o soluţie de etoxid de sodiu. Esterul acetilacetic sodat se poate obţine şi prin tratarea esterului acetilacetic, dizolvat în dizolvanţi inerţi (eter, benzen), cu sodiu metalic pulverizat, în prezenţa unei mici cantităţi de alcool funcţionînd ca un catalizator. Totodată se degajă hidrogen.

Compuşii sodaţi ai esterilor β-cetonici sînt ionizaţi în soluţie. Ionizarea combinaţiilor sodate ale esterilor cetonici şi ale β-dicetonelor se recunoaşte, deosebit de clar, din faptul că aceste combinaţii pot fi electrolizate, în soluţie de alcool diluat. Anionul se descarcă la anod, transformîndu-se într-un radical liber, care se dimerizează. Din esterul acetilacetic sodat se obţine astfel *esterul diacetilsuccinic:*



Din acetilacetona sodată se formează, în mod asemănător, tetraacetiletanul.

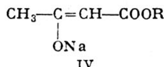
2. Anionul unui ester β-cetonic ia naştere prin cedarea unui proton unei baze. Cum esterul acetilacetic există în două forme tautomere, ar putea fi luate în consideraţie, pentru anionul său, două formule:

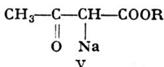


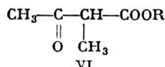
Formulele I şi II diferă numai prin poziţiile a două perechi de electroni. Ele nu reprezintă deci două substanţe diferite, ci sînt structurile limită ale unui anion *conjugat* sau *mezomer*. În acest anion, electronii au o repartiţie

intermediară între cele reprezentate prin I şi II, o situaţie care poate fi redată şi printr-o singură formulă III. Se verifică deci şi aici o regulă valabilă şi în alte cazuri de tautomerie (vol. I): formele tautomere dau naştere unui anion conjugat comun (anion mezomer).

În epoca premergătoare teoriei electronice se atribuia esterului acetilacetic sodat structura IV, cu atomul de sodiu legat de oxigen. Se admitea că metalul pozitiv se leagă de oxigenul negativ, la fel ca în CH_3ONa şi C_6H_5ONa.







Din cauza acestei formulări (IV) compuşii sodaţi ai esterilor β-cetonici şi ai β-dicetonelor se mai numesc şi astăzi „enolaţi de sodiu".

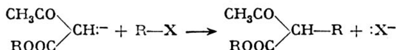
Pe de altă parte, prin tratare cu iodură de metil, esterul acetilacetic sodat dă un produs alchilat la carbon (VI), ceea ce părea că justifică alegerea formulei V. Despre mecanismul acestei reacţii, v. p. 91.

3. Spectrele în infraroşu ale formelor cetonice şi enolice, precum şi a combinaţiei sodate, diferă în mod caracteristic. Astfel spectrul esterului acetilacetic (amestec de echilibru) prezintă frecvenţa legăturii C=O cetonice ($1715\ cm^{-1}$), a legăturii C=O esterice ($1740\ cm^{-1}$), a legăturii C=O chelatice ($1650\ cm^{-1}$) şi a legăturii C=C conjugate ($1630\ cm^{-1}$). La transformarea în anion (prin tratare cu etoxid de sodiu în etanol) toate aceste frecvenţe dispar şi apare o frecvenţă (la $1662\ cm^{-1}$) a sistemului conjugat al anionului.

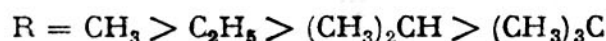
4. *Mecanismul reacţiilor de alchilare şi acilare.* După cum s-a arătat mai sus, prin tratarea esterului acetilacetic sodat (şi a altor compuşi metalici similari) cu halogenuri de alchil se produce o alchilare la carbon; prin tratare cu cloroformiat de etil sau cu eterul clormetilic, substituţia are loc la oxigen. Alţi compuşi halogenaţi, de ex. clorura de acetil, produc, în unele condiţii de reacţie, acilare la carbon, în altele la oxigen.

Prin urmare anionul conjugat poate reacţiona fie la una, fie la cealaltă din marginile sale („anion ambident" sau „anion cu dublă reactivitate"). Din cauza aceasta, reacţiile de substituţie ale anionilor conjugaţi nu pot fi folosite pentru a stabili dacă esterul β-cetonic din care provin are structură cetonică sau enolică. Nerecunoaşterea clară a acestui fapt a dus la multe interpretări eronate în trecut.

Reacţia esterului acetilacetic sodat cu halogenuri de alchil, în etanol anhidru, ducînd la derivaţi C-alchilaţi, are cinetică de ordinul II. Mecanismul reacţiei este acela al unei substituţii nucleofile bimoleculare (SN2) la compusul halogenat, comparabilă cu reacţiile de hidroliză, alcooliză etc. ale acestor compuşi (vol. I):



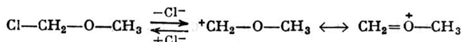
Viteza de reacţie scade cu natura alchilului în ordinea:



$$R = CH_3 > C_2H_5 > (CH_3)_2CH > (CH_3)_3C$$

și este extrem de mică pentru halogenurile de terțiar butil (W. Wislicenus, 1882), așa cum s-a observat și în cazul altor reacții cu mecanism SN2 ale halogenurilor de alchil (vol. I).

Reactanții care se fixează la oxigen, cum sînt ClCOOR și $ClCH_2OCH_3$ sînt cunoscuți pentru tendința lor de a reacționa cu mecanism unimolecular (SN1) în reacțiile lor de hidroliză și alcooliză. Intermediar se formează deci cationi, stabilizați prin conjugare, de exemplu:



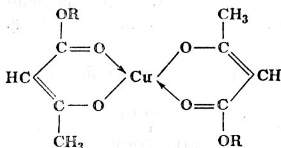
$$Cl{-}CH_2{-}O{-}CH_3 \underset{+Cl^-}{\overset{-Cl^-}{\rightleftharpoons}} {}^+CH_2{-}O{-}CH_3 \longleftrightarrow CH_2{=}\overset{+}{O}{-}CH_3$$

Despre orientarea substituției la carbon sau la oxigen, v. și p. 91.

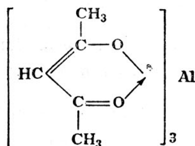
5. *Combinațiile esterilor β-cetonici și ale β-dicetonelor cu metale bi- și trivalente* se deosebesc de combinațiile cu metalele alcaline prin faptul că nu sînt ionizate (nici în soluție).

Esterul acetilacetic cupric se obține amestecînd o soluție apoasă de acetat cupric cu o soluție alcoolică de ester acetilacetic. Formează cristale aciculare verzi, insolubile în apă, ușor solubile în eter, alcool și benzen. Remarcabil este punctul de topire scăzut, 193°. Compusul poate fi sublimat (cu descompunere parțială). *Sarea de aluminiu* a esterului acetilacetic are p. t. 80°; p. f. 194°/8 mm.

Acetilacetona formează combinații cu beriliul (p. t. 108°; p. f. 270°), cu aluminiul (p. t. 193°; p. f. 314°), cu cromul (p. f. 340°) și cu alte metale polivalente. Acestea au caracter de neelectroliți, fiind volatile și practic insolubile în apă, dar solubile în dizolvanți organici. În acești complecși, metalul este legat covalent de atomul de oxigen hidroxilic al formei enolice și coordinativ de atomul de oxigen al carbonilului sau carboxilului din poziția β (*complecși chelatici*, cu inele fără tensiune):

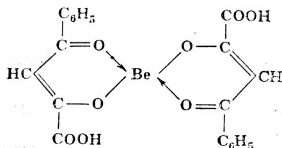


Ester acetilacetic cupric
(structură tetraedrică)



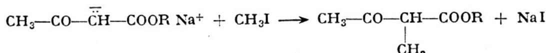
Acetilacetonat de aluminiu
(structură octaedrică)

Unii dintre acești complecși, de ex. al acidului benzoilpiruvic cu beriliul, au putut fi scindați în enantiomeri (Mills), ceea ce dovedește că au structură spiranică (vol. I. „Stereochimia" I):



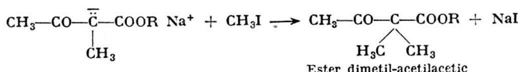
Esterii β-cetonici și β-dicetonele, capabili de a forma *cis*-enoli, dau cu o soluție *alcoolică* de clorură ferică anhidră o culoare roșie, intensă, datorită probabil unui complex chelatic. Compușii care nu pot forma decît *trans*-enoli, ca de ex. 1,3-ciclohexandiona (v. acolo) nu se colorează în aceste condiții, dau însă o reacție de culoare cu clorură ferică apoasă (la fel ca fenolii).

Reacțiile esterilor β-cetonici și ale β-dicetonelor. 1. *Condensarea derivaților sodați cu combinații halogenate.* Prin tratarea esterilor β-cetonici sodați cu combinații halogenate, se formează derivații C-alchilați ai lor. Din ester acetilacetic sodat și iodură de metil se obține *esterul metil-acetilacetic:*



$$CH_3—CO—\bar{\ddot{C}}H—COOR\ Na^+ + CH_3I \longrightarrow CH_3—CO—CH(CH_3)—COOR + NaI$$

Acest compus conține încă un atom de hidrogen la atomul de carbon situat între grupele carbonil și carboxil. De aceea el formează o combinație sodată care poate fi condensată în același mod, cu un derivat halogenat:

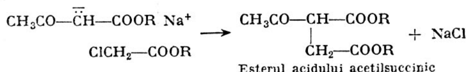


$$CH_3—CO—\bar{\ddot{C}}(CH_3)—COOR\ Na^+ + CH_3I \longrightarrow CH_3—CO—C(CH_3)_2—COOR + NaI$$

Ester dimetil-acetilacetic

Prin reacții asemănătoare se pot introduce și doi alchili deosebiți în molecula unui ester β-cetonic. Pot fi utilizați: halogeno-alcanii și halogeno-cicloalcanii, derivații halogenați nesaturați și aromatici de felul clorurii de alil și de benzil, nu însă derivații aromatici cu atomul de halogen direct legat de nucleu, cum este clorbenzenul.

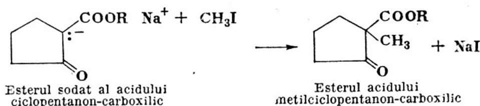
Esterii acizilor halogenați se condensează în mod asemănător:



$$CH_3CO—\bar{\ddot{C}}H—COOR\ Na^+ + ClCH_2—COOR \longrightarrow CH_3CO—CH(CH_2—COOR)—COOR + NaCl$$

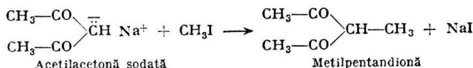
Esterul acidului acetilsuccinic

Alte exemple de condensări cu combinații halogenate:



Esterul sodat al acidului ciclopentanon-carboxilic

Esterul acidului metilciclopentanon-carboxilic

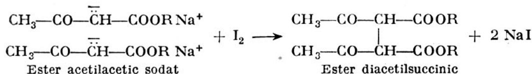


$$(CH_3—CO)_2\bar{\ddot{C}}H\ Na^+ + CH_3I \longrightarrow (CH_3—CO)_2CH—CH_3 + NaI$$

Acetilacetonă sodată

Metilpentandionă

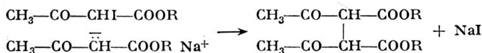
Înrudită cu aceste reacţii este condensarea pe care o suferă combinaţiile sodate sub acţiunea iodului:



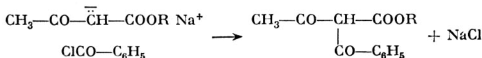
În această reacţie se formează intermediar esterul iod-acetilacetic:



care, fiind foarte reactiv, se combină repede cu o a doua moleculă de ester sodat:

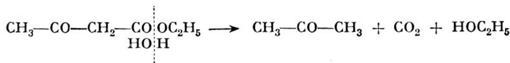


2. *Condensarea derivaţilor sodaţi cu cloruri acide* se efectuează într-un dizolvant inert, de obicei eter absolut, căci alcoolul reacţionează, după cum se ştie, cu clorura acidă. Din ester acetilacetic sodat şi clorură de benzoil se formează *esterul benzoil-acetilacetic*:

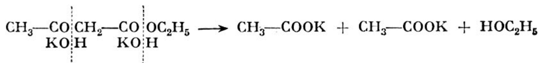


Acilarea esterului acetilacetic poate fi efectuată şi prin tratarea cu clorură acidă şi magneziu metalic, în soluţie benzenică (A. Spasov).

3. *Scindările esterilor β-cetonici.* Prin încălzirea esterului acetilacetic cu acizi sau cu alcalii diluate, se produce o hidroliză a grupei ester. Acidul cetonic format suferă totodată decarboxilare şi se formează o cetonă:



Acestei reacţii i s-a dat numele de *scindare cetonică.* Sub acţiunea hidroxidului de potasiu alcoolic concentrat la cald, se produce o *scindare acidă*, care duce la două molecule de acid acetic:

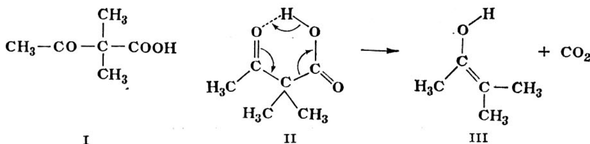


O reacţie similară de rupere a moleculei se produce în soluţie de etanol anhidru, sub acţiunea catalitică a unor cantităţi mici de etoxid de sodiu:



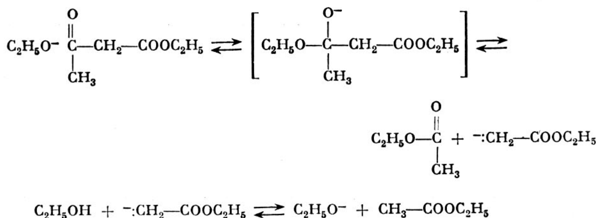
$$CH_3—CO—CH_2—COOC_2H_5 + C_2H_5OH \xrightarrow{C_2H_5O^-} 2\,CH_3—COOC_2H_5$$

Mecanismul reacţiilor de scindare. a. Prima etapă în scindarea cetonică este hidroliza grupei COOR. Se formează un acid β-cetonic, care se decarboxilează imediat. Este dovedit că acizii β-cetonici se decarboxilează în forma cetonică. Într-adevăr unii acizi β-cetonici cu forme enolice stabile se decarboxilează greu, în timp ce acidul α,α-dimetil-acetilacetic (I), care nu poate adopta o formă enolică, se decarboxilează de patru ori mai repede decît acidul acetilacetic (K. J. Pedersen, 1936).



Pe de altă parte, dacă se decarboxilează I în prezenţa bromului sau iodului se obţine metil-bromizopropil-cetona, respectiv iod-derivatul corespunzător. Metil-izopropil-cetona pură nu reacţionează în aceste condiţii cu halogenii. Rezultă de aici că metil-izopropil-cetona ia naştere, la decarboxilare, în forma enolică III, care este intermediarul normal în reacţiile de halogenare (p. 93). Forma enolică III ia naştere, probabil, din forma cu legătură de hidrogen chelatică, printr-o deplasare internă de electroni într-o stare de tranziţie ciclică (II) a acidului β-cetonic (F. H. Westheimer, 1941).

b. Scindarea acidă este inversarea reacţiei de condensare de esteri (p. 60):

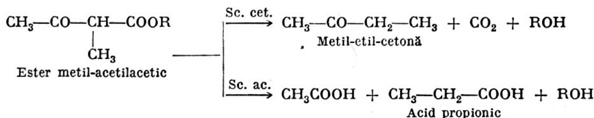


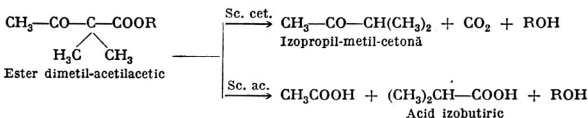
$$C_2H_5OH + {}^-{:}CH_2—COOC_2H_5 \rightleftharpoons C_2H_5O^- + CH_3—COOC_2H_5$$

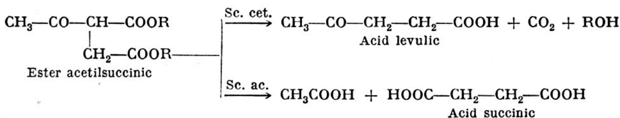
În mod similar se poate formula şi scindarea acidă obişnuită sub influenţa ionului HO^-; reacţia aceasta este însă, fireşte, ireversibilă.

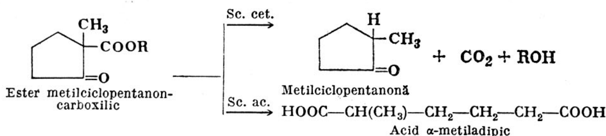
4. *Reacţiile de scindare* se pot aplica şi la omologii şi derivaţii acidului acetilacetic, cum sînt cei obţinuţi prin condensările cu combinaţiile haloge-

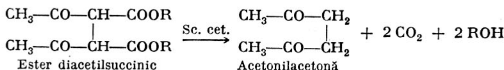
nate descrise mai sus. Se obțin astfel cetone sau acizi. Reacțiile acestea comportă nenumărate variante:

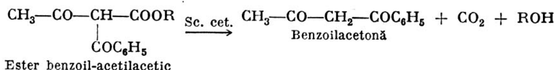


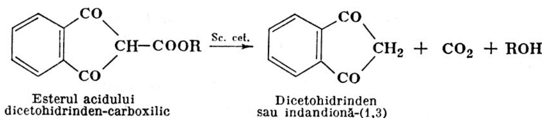








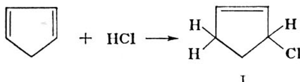




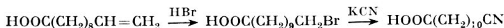
β-Dicetonele nu pot suferi, se înțelege, decît scindarea acidă:



Vom menționa, pentru a ilustra posibilitățile sintetice ale metodei, *sinteza acidului de chaulmoogra*. Una dintre materiile prime, clorciclopentena, se obține prin adiția acidului clorhidric la ciclopentadienă:

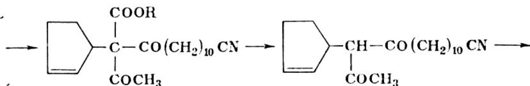


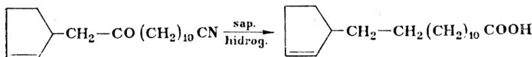
Cealaltă materie primă, mononitrilul acidului dodecandioic, se obține pornindu-se de la acidul ricinoleic, care, prin distilare distructivă, dă acid undecenoic și oenantol (vol. I). Acidul undecenoic adiționează acid bromhidric, iar produsul se condensează cu cianură de potasiu, obținîndu-se mononitrilul acidului dodecandioic:



Clorura acidă a acestui acid se condensează întîi cu ester acetilacetic sodat. Produsus obținut se transformă în combinația sodată și se condensează cu clorciclopentenă (I). Urmează apoi o scindare cetonică și una acidă, care duc, după hidroliza grupei nitril, la un acid cetonic, cu grupa CO în poziția 11 față de carboxil. Prin hidrogenarea acestuia, după metoda Kijner-Wolff, s-au obținut acidul de chaulmoogra (Perkin și Cruz, 1927):



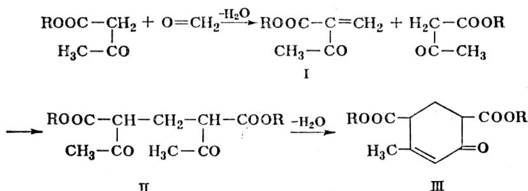




5. *Reacții de condensare cu derivați carbonilici.* Grupa CH_2 din esterul acetilacetic și din combinațiile similare este capabilă să funcționeze ca o componentă metilenică în condensări de tip crotonic și trimolecular cu aldehide și cetone.

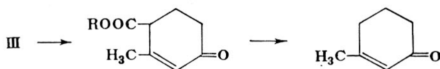
Cu formaldehidă, în prezență de catalizatori bazici (dietilamină, piperidină), ia naștere esterul metilen-bis-acetilacetic. Intermediar se formează,

fără îndoială, esterul metilen-acetilacetic, care adiţionează o a doua moleculă de ester acetilacetic (reacţie Michael):



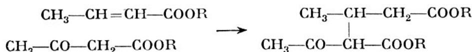
Compuşii de tipul I pot fi izolaţi numai cînd sînt folosite în condensare componente carbonilice ca acetaldehida, benzaldehida sau acetona. Cu formaldehidă (fără catalizator) se formează direct II. Chiar acest compus poate fi izolat numai cu greu în stare pură, deoarece trece uşor, sub influenţa catalizatorului bazic, printr-o condensare crotonică intramoleculară, în *esterul acidului metilciclohexenon-dicarboxilic* (III).

Acest diester cetonic III trece prin scindare cetonică (hidroliză bazică) în *esterul acidului metilciclohexenon-carboxilic*. Printr-o nouă scindare cetonică (activarea carboxilului fiind transmisă prin dubla legătură) se obţine *metilciclohexenona*:

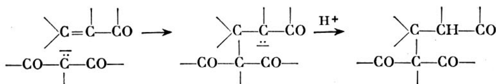


β-Dicetonele se condensează în mod asemănător cu aldehidele şi cetonele.

6. *Reacţia Michael.* Esterii β-cetonici sodaţi se adiţionează la esterii şi la nitrilii acizilor α,β-nesaturaţi, cum sînt acizii crotonic, cinamic şi benzilidenmalonic. Reacţia poate fi formulată schematic ca o adiţie a grupei metilenice la dubla legătură:

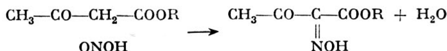


În realitate se adiţionează la dubla legătură anionul esterului β-cetonic:



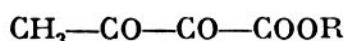
Cetonele α,β-nesaturate adiţionează, în mod asemănător, la dubla legătură, esteri cetonici sodaţi.

7. *Condensări ale grupei* CH_2 *cu derivați azotați.* Cu acidul azotos, esterul acetilacetic se condensează în același mod ca cetonele (v. vol. I) și dă *esterul izonitrozo-acetilacetic*:

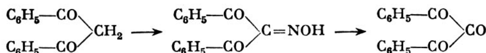


β-Dicetonele reacționează analog, cu acidul azotos.

Din derivații izonitrozați, obținuți astfel, se poate elimina grupa NOH prin hidroliză sau prin tratare cu trioxid de azot (din As_2O_3 și HNO_3) în soluție eterică, la rece. Se obține astfel esterul unui diceto-acid:

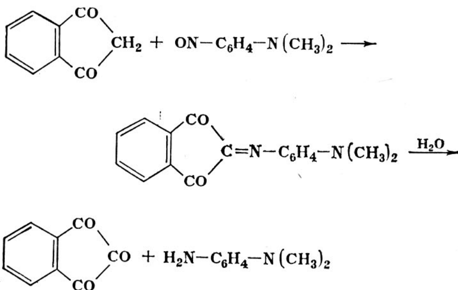


Tratați în mod asemănător, izonitrozo-derivații β-dicetonelor se transformă în tricetone. Din izonitrozo-dibenzoilmetan se formează *difeniltricetona*:



Substanța aceasta formează cristale galbene aurii (p.t. 67°). Cu o moleculă de apă dă un hidrat incolor (p. t. 90°), cu formula probabilă $(C_6H_5CO)_2C(OH)_2$, analoagă cu a esterului mesoxalic.

Nitrozodimetilanilina se condensează, sub influența catalizatorilor bazici, cu grupa CH_2 reactivă din esterii β-cetonici și din β-dicetone. Vom menționa aici condensarea dicetohidrindenului (v. p. 73), cu *p*-nitrozodimetilanilina, ducînd la o bază Schiff. Prin hidroliza ei, cu acid sulfuric diluat, se formează *tricetohidrindenul*[1]:

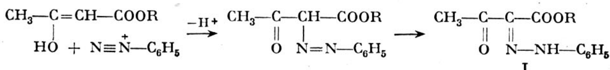


Această tricetonă se izolează sub forma unui hidrat, *tricetohidrinden-hidratul*, rezultat din adiția unei molecule de apă, probabil la grupa CO mijlocie. Sub numele de *ninhidrină*, substanța aceasta servește ca reactiv pentru amino-acizi (v. acolo).

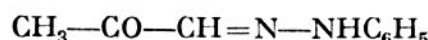
---

[1] O metodă mai nouă pentru prepararea tricetohidrindenului constă în oxidarea indandionei cu bioxid de seleniu.

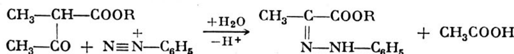
Esterii β-cetonici şi β-dicetonele cuplează cu diazo-derivaţii aromatici, în mediu alcalin, dînd întîi un azo-derivat instabil care trece într-o fenilhidrazonă, prin migrarea unui atom de hidrogen. Din esterul acetilacetic se formează fenilhidrazona esterului dicetobutiric:



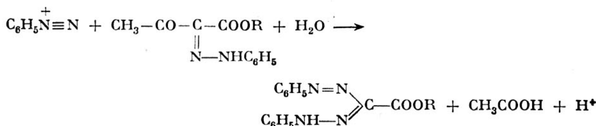
Combinaţia aceasta dă prin hidroliză (scindare cetonică) fenilhidrazona aldehidei piruvice (metilglioxalul):



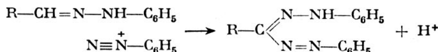
Tendinţa de formare a fenilhidrazonei este atît de mare, încît în reacţia de cuplare a esterului α-metil-acetilacetic cu clorură de benzendiazoniu se elimină restul acetil (Japp-Klingemann, 1887):



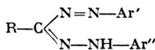
Combinaţia I de mai sus reacţionează, în soluţie puternic alcalină, cu încă un mol de diazo-derivat, care elimină restul acetil; se obţine un compus din clasa *formazanilor*:



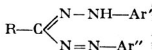
Formazanii sînt substanţe cristalizate, intens colorate în roşu, cu structura unor derivaţi funcţionali ai acizilor, înrudiţi cu amidinele. Formazanii se obţin uşor şi prin cuplarea diazo-derivaţilor cu fenilhidrazonele aldehidelor:



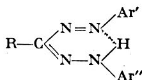
Formazanii prezintă o tautomerie similară cu aceea a diazo-amino-derivaţilor şi a amidinelor (vol. I): compuşii II şi III nu sînt izomeri ci identici (v. Pechmann, 1894). Transferul intramolecular al protonului este fără îndoială facilitat de faptul că formazanii au structura chelatică IV.



II



III



IV

Formazanii formează complecși chelatici, cristalizați, colorați închis, cu metale grele. Datorită acestei proprietăți, unii formazani sînt utilizați în chimia analitică. Așa-numita *difeniltiocarbazonă* sau *ditizonă*, care reacționează în forma tautomeră de C-mercapto-N,N'-difenilformazan, servește la dozarea gravimetrică a Hg, Pb, Cu, Zn, Ag, Tl și altor metale. Prin oxidare, formazanii formează săruri de tetrazoliu (v. acolo).

8. *Reacțiile grupei carbonil.* Prin reducerea esterului acetilacetic cu amalgam de sodiu sau catalitic, se obține esterul acidului β-hidroxibutiric:

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + 2[H] \longrightarrow CH_3—CHOH—CH_2—COOR$$

Prin hidrogenare mai energică, se formează acid butiric.

Acizii β-cetonici și β-dicetonele alifatice adiționează în mod normal, la grupa carbonil, acid cianhidric și bisulfit de sodiu, după cum s-a arătat (p. 63).

Prin tratare cu pentaclorură de fosfor, esterul acetilacetic trece în acidul β-clorcrotonic. Intermediar se formează probabil un derivat diclorurat, potrivit schemei generale de reacție a grupei carbonil (vol. I):

$$CH_3—CO—CH_2—COOR \longrightarrow (CH_3—CCl_2—CH_2—COOR) \xrightarrow{-HCl} CH_3—CCl{=}CH—COOR$$

Cu amoniac, esterul acetilacetic formează o combinație de adiție (sare de amoniu sau produs de tipul aldehid-amoniacului), care încălzită peste 0° elimină apă și dă *esterul iminobutiric*:

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + NH_3 \longrightarrow CH_3—C(OH)(NH_2)—CH_2—COOR$$

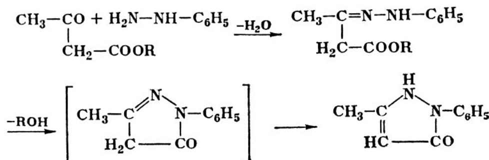
$$\longrightarrow \underset{\text{Ester iminobutiric}}{CH_3—C({=}NH)—CH_2—COOR} \rightleftarrows \underset{\text{Ester aminocrotonic}}{CH_3—C(NH_2){=}CH—COOR}$$

Compusul acesta este tautomer cu *esterul acidului β-aminocrotonic* (tautomerie cetimino-enaminică). Prin metoda refracției moleculare, s-a stabilit că echilibrul este, în acest caz, aproape complet deplasat spre dreapta, adică spre forma enaminică (K. von Auwers).

Esterii β-cetonici se folosesc în sintezele multor combinații heterociclice. Cu hidrazina, β-dicetonele alifatice dau derivați ai *pirazolului*. Din acetilacetonă se obține 3,5-*dimetilpirazolul*:

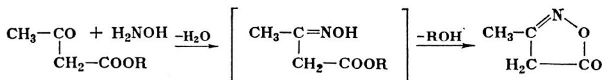
$$CH_3—CO—CH_2—CO—CH_3 + H_2N—NH_2 \xrightarrow{-2H_2O} \left[\text{CH}_3\text{—C}{=}\text{N—N}{=}\text{C—CH}_3 \text{ (inel cu } H_2C\text{)}\right] \longrightarrow \text{CH}_3\text{—C}{=}\text{CH—C(CH}_3){=}\text{N—NH (inel)}$$

Esterii β-cetonici formează în mod asemănător *pirazolone.* Din ester acetilacetic și fenilhidrazină se formează *metil-fenil-pirazolona*:

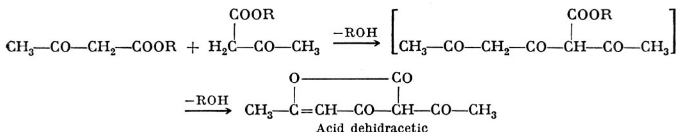


Intermediar se formează o hidrazonă neizolabilă, care elimină apoi alcool reacționînd cu grupa carbetoxil.

Condensarea esterului acetilacetic cu hidroxilamina duce la *metilizoxazolonă*:



Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul acetilacetic*, $CH_3—CO—CH_2—COOH$, ale cărui proprietăți au fost descrise mai sus, este un compus nestabil. Esterul său etilic, *acetilacetatul de etil*, *„esterul acetilacetic“*, se obține prin reacția de condensare a acetatului de etil cu sodiu (p. 54) sau din dicetenă și etanol (p. 62). Esterul acetilacetic este un lichid cu miros plăcut de flori (p.f. 71°/12 mm). Distilat la presiune normală (p.f. 181°) el suferă, sub acțiunea urmelor de alcalii, o autocondensare ducînd la un compus heterociclic, *acidul dehidracetic*:



Comportarea chimică a esterului acetilacetic a fost descrisă în paginile precedente. Esterul acetilacetic servește pentru nenumărate sinteze cu interes științific și, în industrie, pentru fabricarea coloranților din clasa pirazolonei (v. acolo) și a unor medicamente cum sînt antipirina și piramidonul.

Anilida acidului acetilacetic, $CH_3COCH_2CONHC_6H_5$, se obține prin încălzirea esterului acetilacetic cu anilină, la 130°, sau prin reacția dintre dicetenă și anilină. Servește ca materie primă pentru coloranți azoici.

Derivaţii halogenaţi ai esterului acetilacetic se obţin uşor prin tratarea acestei combinaţii cu halogeni, la rece. Cu clor se formează *esterul α-clor-acetilacetic*:



$$CH_3—CO—CH_2—COOR + Cl_2 \longrightarrow CH_3—CO—CHCl—COOR + HCl$$

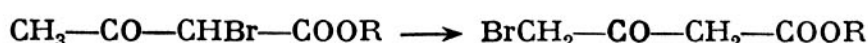
Cu o cantitate mai mare de clor se înlocuieşte şi al doilea atom de hidrogen din poziţia α.

Esterul γ-clor-acetilacetic se obţine prin reacţia dintre cloracetaldehidă şi ester diazoacetic (v. şi p. 63):



$$ClCH_2—CHO + N_2CHCOOR \longrightarrow N_2 + ClCH_2—CO—CH_2—COOR$$

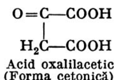
Prin bromurarea directă a esterului acetilacetic, în soluţie apoasă, se obţine *esterul α-brom-acetilacetic* (v. şi p. 66). Această substanţă suferă o curioasă izomerizare sub acţiunea acidului bromhidric, trecînd în *esterul γ-brom-acetilacetic*:



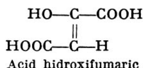
$$CH_3—CO—CHBr—COOR \longrightarrow BrCH_2—CO—CH_2—COOR$$

Combinaţiile acestea sînt lichide distilabile în vid, reactive şi nestabile.

Acidul oxalilacetic poate exista într-o formă cetonică şi una enolică care este probabil *acidul hidroxifumaric* (izomerul *trans*) (Banks, 1961, 1963):



Acid oxalilacetic
(Forma cetonică)

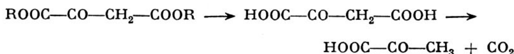


Acid hidroxifumaric

În stare cristalizată nu se poate obţine decît izomerul cu structură enolică; în soluţie se stabileşte un echilibru între acest enol şi izomerul cetonic. Prin metoda titrării cu brom, s-a găsit că forma cetonică apare, în acest echilibru, în proporţie de aproximativ 16%.

Acidul oxalilacetic joacă un mare rol în transformările biochimice ale hidraţilor de carbon (v. acolo).

Esterul acidului oxalilacetic se obţine, sub forma combinaţiei sodate, în modul arătat mai sus (p. 55), prin condensarea esterilor oxalic şi acetic cu etoxid de sodiu. Este un lichid incolor, cu p.f. 131°/24 mm. Prin fierbere cu acizi diluaţi, el suferă o scindare cetonică, cu formare de acid piruvic (v. şi p. 51):



$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow HOOC—CO—CH_2—COOH \longrightarrow HOOC—CO—CH_3 + CO_2$$

Cu baze are loc scindarea acidă:



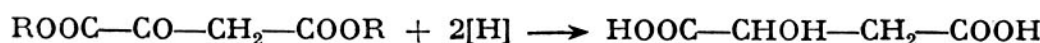
$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow HOOC—COOH + CH_3COOH$$

Esterul oxalilacetic mai suferă o altă descompunere, *scindarea de oxid de carbon*; cînd este distilat încet, trece în ester malonic:



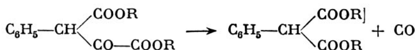
$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow ROOC—CH_2—COOR + CO$$

Prin reducere cu amalgam de sodiu şi hidroliză, esterul oxalilacetic dă *acid malic:*

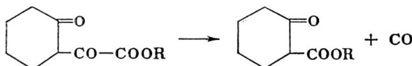


Grupa CH_2 în esterul oxalilacetic este deosebit de reactivă şi se condensează uşor, de ex. cu aldehide. Introducerea de grupe alchil la carbon, prin tratarea combinaţiei sodate cu derivaţi halogenaţi, reuşeşte în acelaşi mod ca la esterul malonic dar, din cauza reacţiilor secundare, randamentele sînt mici.

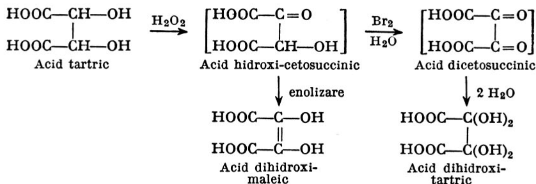
Scindarea de oxid de carbon este o reacţie utilă în unele sinteze. Astfel esterul acidului oxalil-fenilacetic (obţinut din esterul acidului fenilacetic şi ester oxalic) trece în *ester fenilmalonic*:



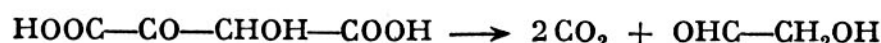
De asemenea, esterul acidului ciclohexanonglioxilic (p. 58) se transformă în esterul acidului ciclohexanon-carboxilic:



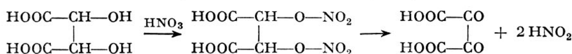
Acidul hidroxi-cetosuccinic, ce ia naştere prin oxidarea acidului tartric, cu apă oxigenată, în prezenţa unei săruri feroase, la lumina soarelui, este cunoscut numai în forma sa enolică, *acidul dihidroximaleic.* Oxidarea acestui compus, precum şi oxidarea directă a acidului tartric cu apă de brom, duce la *acidul dicetosuccinic*, care nu poate fi obţinut decît sub forma unei combinaţii cu două molecule de apă, cunoscută sub numele de *acid dihidroxitartric:*



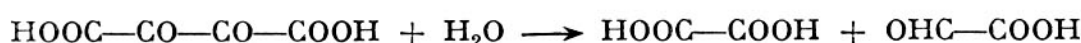
Acidul dihidroximaleic cristalizează cu o moleculă de apă; în stare anhidră se descompune la circa 155°. Soluţia apoasă, încălzită la 50—60°, suferă o dublă decarboxilare şi trece în aldehidă glicolică:

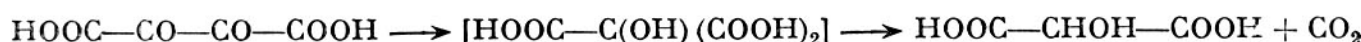


Acidul dihidroxitartric se formează prin metoda arătată mai sus, sau din dinitratul acidului tartric, la încălzire în soluție apoasă:

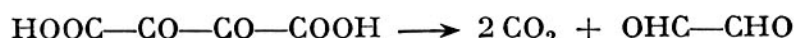


Acidul dihidroxitartric formează cristale incolore, care nu pot fi deshidratate prin încălzire, ci se descompun la circa 115°. Prin tratare cu alcalii diluate, acidul dihidroxitartric trece, prin hidroliză, în acid oxalic și acid glioxilic; cu alcalii concentrate dă acid tartronic, în urma unei transpoziții benzilice (vol. I) și a unei decarboxilări:





Sub acțiunea bisulfitului de sodiu, acidul dihidroxitartric suferă decarboxilare și dă combinația bisulfitică a glioxalului:

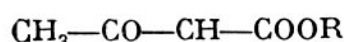
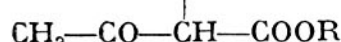


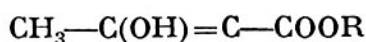
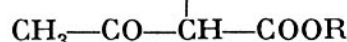
Esterul acidului dicetosuccinic poate fi obținut anhidru și se prezintă ca un lichid galben-portocaliu. El suferă, la încălzire îndelungată, scindare de oxid de carbon, trecînd în esterul acidului mesoxalic, care la rîndul său suferă o scindare similară dînd ester oxalic:

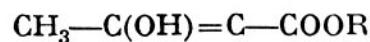
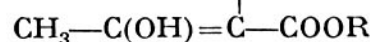


De la acidul dihidroxitartric derivă un important colorant azoic, *tartrazina* (v. acolo).

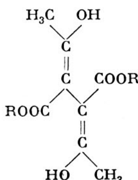
Esterul acidului diacetilsuccinic, obținut din esterul acetilacetic sodat, sub acțiunea iodului sau prin electroliză (p. 71 și 67), este interesant prin marele număr de izomeri de structură și sterici posibili. Teoria prevede o formă cetonică, una mono-enolică și una di-enolică:

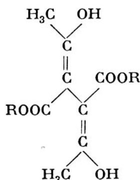


mezo și racemic

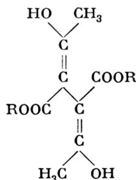


cis și *trans*



dienol

Dienolul poate exista sub forma a trei izomeri geometrici:







Au fost izolați cinci izomeri ai esterului diacetilsuccinic, dintre care doi au fost identificați ca cei doi izomeri (*mezo* și racemic) ai formei dicetonice, alți doi ca monoenolii *cis-trans*, iar al cincilea ca unul din cei trei dienoli posibili (L. Knorr, H.P. Kaufmann, 1896—1922). Izomerii sînt stabili în stare cristalizată; la dizolvare, ei se transformă într-un amestec de echilibru complex.

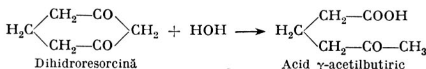
Prin scindarea cetonică esterul diacetilsuccinic trece, după cum s-a arătat (p. 73), în acetonilacetonă. Esterul diacetilsuccinic arată unele reacții ale 1,4-dicetonelor, de exemplu se transformă, cînd este tratat cu amoniac, în derivați ai pirolului.

β-Dicetone. *Acetilacetona*, $CH_3—CO—CH_2—CO—CH_3$, este un lichid incolor, care se obține prin condensarea acetonei cu acetat de etil (p. 57) sau cu anhidridă acetică și BF_3 (p. 62); p. t. —23°; p. f. 139°/746 mm. Forma enolică are p.t. — 9° și se transformă repede în amestecul de echilibru.

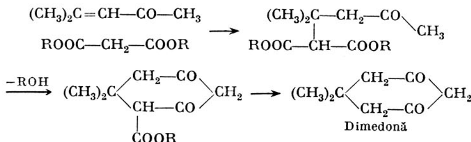
Aciditatea acestei substanțe ($K_a = 1,5 \cdot 10^{-6}$ la 25°) este destul de mare pentru a permite titrarea. Se comportă, în această titrare, ca un acid monobazic.

Cîteva dintre reacțiile acetilacetonei, care se aseamănă cu ale esterului acetilacetic, au fost menționate în paginile precedente.

O β-dicetonă ciclică este *dihidroresorcina*, care se obține prin hidrogenarea resorcinei cu amalgam de sodiu sau catalitic. Această substanță arată reacțiile normale ale clasei, în special în ce privește reactivitatea grupei CH_2, care ia parte, deosebit de ușor, la reacții de condensare. Cu hidroxizi alcalini concentrați, la cald, dihidroresorcina suferă o scindare acidă:



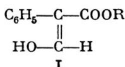
Dimetil-dihidroresorcina sau 1,1-*dimetilciclohexan*-3,5-*diona* se obține prin tratarea oxidului de mesitil cu ester malonic sodat, în soluție alcoolică. Întîi are loc o reacție Michael între aceste două substanțe (v. p. 75), urmată de o condensare de esteri intramoleculară. Produsul astfel obținut se supune apoi unei scindări cetonice, prin fierbere cu hidroxid de sodiu diluat, și dă dimetil-dihidroresorcina (Vorländer):

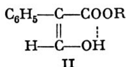


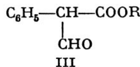
Substanța aceasta servește, sub numele de *dimedonă* sau *methonă*, ca reactiv pentru aldehide (vol. I).

Esterii acizilor β-aldehidici şi β-aldo-cetone. Prepararea prin condensarea esterului formic cu esteri sau cu cetone a fost descrisă mai sus (p. 58). Primii termeni ai celor două serii, *esterul formilacetic* $OHC-CH_2-COOR$ şi *formil-cetonele* de tipul $R-CO-CH_2-CHO$, se cunosc numai sub forma combinaţiei sodate; cetonele libere, datorită grupei CH_2 prea reactivă, din moleculă, suferă condensări ducînd la derivaţi aromatici; esterii aldehidici cu formula generală $OHC-CHR-COOR$ şi aldo-cetonele analoage sînt însă stabile şi în stare liberă.

Din această categorie de substanţe face parte *esterul acidului formil-fenilacetic*, menţionat mai sus (p. 58). Atît esterul metilic, cît şi esterul etilic al acestei combinaţii apar în două forme izomere. Una dintre formele esterului metilic are p.t. 41°, iar cealaltă 105°; la esterul etilic, una dintre forme este lichidă, cealaltă are p.t. 110°.







Cercetarea acestor tautomeri (W. Wislicenus, K.H. Meyer, W. Dieckmann, 1896—1916) a arătat că izomerii cu punctul de topire ridicat sînt forme enolice *trans* (I): acestea sînt mai acide şi dau o sare ferică. Forma cu punctul de topire scăzut al esterului metilic şi forma lichidă a esterului etilic sînt amestecuri ale formelor aldehidice (III), cu formele enolice *cis* (II) respective. Acestea din urmă conţin o legătură de hidrogen internă şi sînt, din cauza aceasta, mai puţin acide şi formează cu ionul feric un complex chelatic. Formele aldehidice (III) nu au fost obţinute pure, ci numai în soluţie, în echilibru cu celelalte.

Tautomerie. Prototropie. Carbanioni

Unele substanţe se comportă, în reacţiile lor, *ca şi cum* ar avea două (sau mai multe) formule de structură izomere, diferite. În multe cazuri substanţa este, într-adevăr, formată dintr-un amestec de izomeri, care se transformă unul într-altul pînă la stabilirea unui echilibru. Asemenea substanţe au fost numite *tautomere* [1] (v. şi vol. I). Exemple bine cunoscute sînt: izomerii ceto-enolici, nitro- şi *aci*-nitro-derivaţii, acizii cianic şi izocianic, acizii tiocianic şi izotiocianic etc.

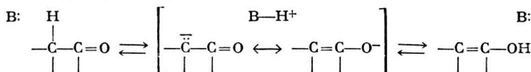
Tipul de tautomerie cel mai frecvent întîlnit este cel în care tautomerii diferă între ei prin poziţia unui atom de hidrogen şi a uneia sau mai multor legături duble (definiţia clasică a tautomeriei după K. H. Meyer, 1913). Cum de fapt la trecerea unui tautomer în celălalt nu migrează un atom de hidrogen, ci un proton (şi se deplasează două sau mai multe perechi de electroni π şi p), un termen mai potrivit pentru a descrie acest fenomen este acela de *prototropie* sau *tautomerie prototropică* (de la *trepein*, a întoarce) (T. M.

[1] De la *tautos*, acelaşi, şi *meros*, părţi. Termenul acesta a fost introdus de C. Laar, în 1885, cu un sens puţin diferit de cel actual. Au mai fost propuşi termenii: *pseudomerie, desmotropie, alelotropie, izomerie dinamică* etc. Cuvîntul tautomerie este singurul care s-a conservat. Acest termen este utilizat astăzi cu un înţeles mai larg decît cel originar, cuprinzînd şi *tautomeria de valenţă* (vol. I), *tautomeria de inel-catenă* (v. „Monozaharidele") etc.

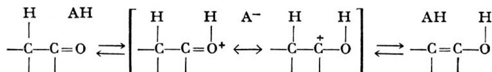
Lowry, 1923). Perechile de tautomeri prototropici pot forma două serii de derivați izomeri, în care atomul de hidrogen este înlocuit cu grupe alchil sau aril, ceea ce stabilizează compușii respectivi făcînd imposibilă transformarea reciprocă.

Prototropia. Izomeria de echilibru *cetonă* ⇄ *enol* a fost considerată multă vreme ca o transpoziție intramoleculară adevărată, adică o reacție în care hidrogenul migrează, în cadrul aceleiași molecule, de la un atom la altul. Descoperirea că izomerizarea ceto-enolică este catalizată de acizi și de baze și probabil nu are loc în absența acestora (decît în măsura în care substratul însuși este destul de acid sau de bazic) a condus la modificarea acestei concepții.

În cataliza bazică apare intermediar un *ion de enolat* (v. p. 67). Atît cetona cît și enolul funcționează ca acizi, cedînd bazei un proton, care este apoi restituit ionului de enolat comun. Acest proton se leagă fie în poziția inițială, fie în poziția 3 față de aceasta (B: = o bază):



În cataliză acidă, cetona și enolul funcționează ca baze, acceptînd un proton de la catalizator și eliminînd apoi un proton din alt punct al moleculei:



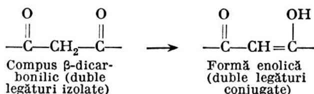
Concepția aceasta, a prototropiei catalizate de acizi sau baze, dă bine seama de faptele experimentale expuse în cele ce urmează.

Echilibre cetone-enoli. La aldehidele alifatice, ca acetaldehida sau butiraldehida, nu se observă nici un semn de enolizare, iar cetonele alifatice sînt foarte puțin enolizate (v. mai departe). Grupa $-CH_2-CO-$ este mai stabilă decît grupa $-CH{=}C(OH)-$ cu circa 15 kcal/mol (după cum rezultă dintr-un calcul simplu, folosind energii de legătură; v. vol. I).

Faptul că β-dicetonele și esterii β-cetonici enolizează în proporție mai mare decît cetonele simple este datorit, în mod evident, celei de-a doua grupe CO, respectiv grupei COOR, din moleculă. Aceste grupe au un efect inductiv $-I$ și un efect de conjugare $-E$, sînt deci ambele atrăgătoare de electroni.

Prin efectul lor $-I$, grupele CO sau COOR acidifică grupa CH_2 sau CH din poziția α, facilitînd cedarea unui proton (se știe că aceste grupe măresc aciditatea acizilor carboxilici; v. p. 22). Expulzarea unui proton este necesară pentru formarea enolului, dar singură nu asigură stabilitatea acestuia. Enolii

compuşilor β-dicarbonilici sînt mai stabili decît enolii cetonelor simple din cauza conjugării posibile în cei dintîi:



Prin conjugarea dintre grupele C=O şi C=C în enoli, aceştia devin destul de stabili pentru a exista în proporţii substanţiale alături de formele cetonice cu care sînt în echilibru. Un alt efect stabilizator asupra formei enolice îl are, atunci cînd structura moleculei permite aceasta (adică la moleculele neciclice), formarea unei legături de hidrogen intramoleculare (v. formula unui asemenea compus, p. 66).

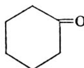
Fireşte că, în afară de aceste influenţe structurale generale, pot interveni şi efecte electronice sau sterice de stabilizare sau destabilizare a formei enolice, particulare anumitor tipuri de molecule. Astfel fenolii, în general, nu conţin cetonele izomere în proporţii decelabile analitic, deoarece formele fenolice sînt stabilizate prin conjugare aromatică (v. vol. I, „Tautomeria fenolilor"). Pe de altă parte, dimerul ciclic al metilcetenei există numai ca monoenol (v. formula alăturată) (R. B. Woodward, 1950); dienolul ar fi un derivat al ciclobutadienei care, după cum se ştie, nu este stabilă din cauze mecanic-cuantice.

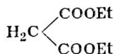
Prin metoda titrării cu brom după K. H. Meyer s-a determinat conţinutul în enol în numeroase cetone, acizi cetonici etc. O modificare a metodei (G. Schwarzenbach, 1944) permite să se dozeze concentraţiile foarte mici de enol, în cetonele simple (cifrele de sub formulele următoare reprezintă procentul de enol în substanţa lichidă):

1. *Monocetone şi esterul malonic:*









0,00025 0,0048 0,02 0,1

2. *β-Dicetone şi esteri β-cetonici:*





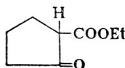


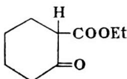
7 17 29

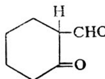


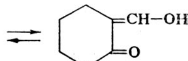


80 98



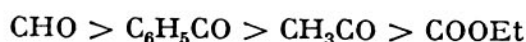






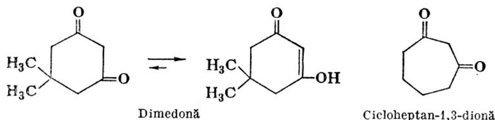
5 74 100

Din măsurători de acest fel reiese că efectele de conjugare (*—E*) ale diferitelor grupe carbonil descresc în ordinea:


$CHO > C_6H_5CO > CH_3CO > COOEt$

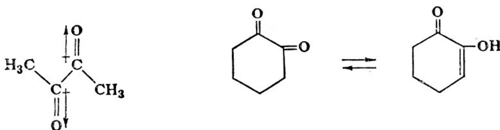
Esterul ciclopentanon-carboxilic este mai puțin enolizat decît compusul analog ciclohexanic fiindcă, din cauza conformației moleculei, dubla legătură din inel și carboxilul nu pot deveni coplanare, ca în inelul ciclohexanic.

La dimetilciclohexan-1,3-dionă sau dimedonă (p. 83) echilibrul este deplasat aproape în întregime (circa 95%) spre forma enolică, toți atomii de carbon ai ciclului, cu excepția celui dublu substituit, fiind coplanari. Pe de altă parte, cicloheptan-1,3-diona este aproape complet neenolizată, tot din motive conformaționale.



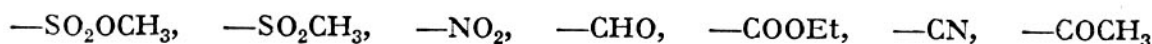
Dimedonă   Cicloheptan-1,3-dionă

3. *α-Dicetone.* Diacetilul este numai foarte slab enolizat. Din cauza aceasta nu se condensează aldolic cu aldehidele. Se crede că orientarea opusă a momentelor electrice ale celor două grupe carbonil, în diacetil, stabilizează mai tare molecula decît conjugarea în forma enolică ipotetică. Ciclopentan-1,2-diona și ciclohexan-1,2-diona sînt însă enoli 100%, în stare cristalizată. Prima rămîne în mare măsură enol, în soluție alcoolică; cea de-a doua se transformă pînă la 45%, în cetonă (G. Hesse, 1955) (fenomenul este complicat, în soluție apoasă, prin formare de hidrați ai grupelor carbonil, $C(OH)_2$) (F. A. Long, 1963):



4. *Nitro-derivați și sulfone.* Grupa nitro exercită un efect *—I* (atrăgător de electroni, acidifiant[1]) mai puternic și un efect de conjugare, *—E*, mai

[1] Efectul *—I* al unei grupe de atomi, cum sînt următoarele:

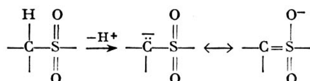

$—SO_2OCH_3$, $—SO_2CH_3$, $—NO_2$, —CHO, —COOEt, —CN, $—COCH_3$

poate fi apreciat calitativ din tăria acizilor care provin din aceste grupe, prin atașarea unei grupe OH. Tăria acestor acizi scade în ordinea:


$HOSO_2OCH_3 > HOSO_2CH_3 > HONO_2 > HOCHO > (HOCOOEt) > HOCN > HOOCCH_3$

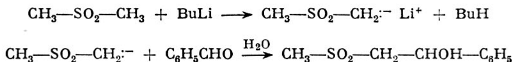
slab decît grupa carbonil. În consecință, *aci*-nitro-derivații alifatici simpli apar numai în concentrație foarte mică în echilibru cu nitro-derivații normali (v. vol. I). Grupa fenil favorizează efectul de conjugare. Astfel *p*-nitrofenil-nitrometanul, $p\text{-}O_2NC_6H_4CH_2NO_2$, conține în soluție de etanol apos 0,2, iar în soluție de metanol apos 0,8% formă *aci* (determinată prin titrare cu brom, ca la echilibrele cetone-enoli). ω-Nitroacetofenona, $C_6H_5COCH_2NO_2$, conține 10% formă *aci* în toluen, dar numai circa 3% în metanol apos.

Grupa sulfonil esterificată, SO_3R, și grupa SO_2 din sulfone sînt puternic acidifiante (efect $-I$ foarte puternic), dar ele nu se pot conjuga cu electronii unui centru anionic, C:⁻, vecin, spre a forma o dublă legătură, așa cum se conjugă grupele CO și NO_2. În grupele SO_3R și SO_2, toți orbitalii *s* și *p* (hibridizați) de la atomul de sulf sînt ocupați cu electroni, așa că legăturile S—O sînt formulate de obicei ca legături coordinative. Sînt anumite indicații că, spre deosebire de elementele din perioada a 2-a (C, N etc.), sulful (care aparține perioadei a 3-a) poate utiliza și orbitali *d*, ceea ce se admite că duce la o conjugare ce se poate formula astfel:

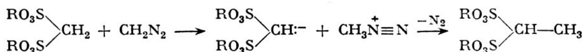


O dublă legătură formată între un orbital *p* al unui atom de oxigen și un orbital *d* al sulfului diferă în proprietățile ei de dubla legătură obișnuită, formată prin întrepătrunderea a doi orbitali *p*, între altele și prin aceea că nu cere coplanaritate. În cazul discutat aici, comportarea chimică se explică cel mai bine prin lipsa unei conjugări și legătură S→O coordinativă.

Esterii acizilor sulfonici, RCH_2SO_3R, sulfonele, RCH_2SO_2R, și chiar ceto-disulfonele ca $(RSO_2)_2CH—COCH_3$ nu prezintă semne de enolizare la titrare cu brom și nici nu dau reacția de culoare cu $FeCl_3$. Compușii de acest tip sînt însă acizi relativ tari. Chiar unele sulfone simple, ca dimetilsulfona, cedează un proton unor baze tari, cum este butil-litiul, dînd un compus litic al cărui carbanion se condensează cu compuși carbonilici după schema aldolică:



Grupa metilen dintr-un ester disulfonic ca $(RO_3S)_2CH_2$ este atît de acidă încît poate forma, la tratarea cu NaOH în soluție apoasă, o sare de sodiu nehidrolizabilă. Același ester se metilează cu diazometan la carbon (F. Arndt):



Diazometanul este un reactiv specific al hidrogenului acid (metilează de ex. acizii carboxilici și fenolii la oxigen, nu însă alcoolii; v. vol. I). Esterul acetilacetic este metilat de diazometan numai la oxigenul formei enolice; grupa CH_2 din forma cetonică a esterului acetilacetic nu este suficient de acidă spre a reacționa cu acest reactiv. Reacția formulată mai sus dovedește deci că grupa CH_2 din esterul acidului metan-disulfonic este cel puțin tot atît de acidă ca grupa OH din fenol.

Grupa carbetoxil, COOEt, are un efect acidifiant (—*I*) mult mai slab decît grupa sulfetoxil, SO_3Et. *Esterul malonic*, $(RO_2C)_2CH_2$, nu se dizolvă în hidroxizi alcalini apoși (esterul malonic sodat este complet hidrolizat de apă). Esterul malonic nu reacționează cu diazometanul. Abia *esterul acidului metan-tricarboxilic*, $(RO_2C)_3CH$, este suficient de acid spre a se dizolva în NaOH 2*N*. Cu diazometan, acest ester dă 80% produs C-alchilat și 20% produs O-alchilat.

5. *Influența dizolvantului asupra echilibrelor cetonă-enol*. În soluție, proporția de echilibru cetonă-enol poate fi mult diferită de aceea din substanța lichidă pură. Această proporție variază mult și cu natura dizolvantului. Astfel, procentul de enol, care la esterul acetilacetic lichid pur este de circa 7%, variază în diferite soluții diluate, la 18°, în modul următor (K. H. Meyer):

apă	metanol	acetonă	etanol	benzen	eter	hexan
0,4	6,9	7,3	10,5	16	27	46%

Dacă soluțiile ar fi ideale (sau dacă activitățile substanței dizolvate ar fi, în toți dizolvanții, proporționale cu concentrațiile), poziția echilibrului ar trebui să fie independentă de natura dizolvantului și de concentrația soluției, rămînînd aceeași ca în substanța pură.

Variațiile constatate dovedesc o interacțiune cu dizolvantul. Teoretic dizolvantul cel mai polar ar trebui să favorizeze tautomerul cel mai polar, căci în aceste condiții energia de solvatare, prin forțe dipol-dipol este maximă. Rezultă de aici că formele cetonice (la compușii studiați) sînt mai polare decît cele enolice. Grupa C=O are într-adevăr un moment electric mai mare decît grupa C—OH (v. vol. I). Formele enolice (cînd este posibilă o legătură de hidrogen intramoleculară; v. p. 66) sînt mai volatile (deci mai nepolare) decît formele cetonice.

Potrivit unei reguli empirice, constanta de echilibru K = [enol]/[cetonă] este proporțională cu raportul solubilității formei enolice, S_e și a formei cetonice, S_c:

$$K = G\frac{S_e}{S_c}$$

În această ecuație, G este o constantă caracteristică a sistemului tautomer ceto-enolic, independentă de dizolvant (O. Dimroth, 1910). Urmează de aici că procentul de enol din soluție este mai mare în acel dizolvant în care solubilitatea relativă S_e/S_c este mai mare sau că solubilitatea enolilor în dizolvanții nepolari este mai mare decît în dizolvanții polari (v. p. 66). Solubilitatea este evident o măsură a solvatării substanței de către dizolvant. Regula se verifică bine experimental, G fiind găsit constant într-o serie de dizolvanți.

S-a arătat ulterior că regula lui Dimroth este o consecință logică a teoriei lui Brönsted a echilibrelor acid-bază (M. J. Kabachnik, 1952).

Ne-am ocupat, în cele de mai sus, de tautomeria ceto-enolică, din punct de vedere termodinamic; ne îndreptăm acum atenția către unele aspecte cinetice ale acestui fenomen.

Dubla reactivitate a ionilor de enolat. *a.* Prin acceptarea unui proton cedat de un acid, adică prin *protonare*, un ion de enolat poate da naștere fie formei cetonice, fie formei enolice (v. mai sus). De asemenea, ionii de enolat pot fi alchilați fie la carbon, fie la oxigen (p. 64). Ionii de enolat (ionii mezomeri) posedă deci reactivitate dublă și sînt numiți de aceea *ioni ambidenți*.

De cele mai multe ori, la protonarea unui ion de enolat nu se formează tautomerul termodinamic cel mai stabil, ci dimpotrivă tautomerul mai nestabil. Reacția este deci controlată cinetic. Reacția de formare a tautomerului nestabil, din ionul mezomer, decurge cu viteză mai mare, deci are o energie liberă de activare mai mică, decît reacția de formare a tautomerului stabil (fig. 1). Din același motiv, tautomerul nestabil cedează mai repede protonul unei baze, decît tautomerul stabil. Cum ionul mezomer se transformă și în tautomerul stabil, dar cu viteză mai mică, sistemul ajunge cu timpul la echilibru, în amestec predominînd după un timp suficient de lung tautomerul stabil.

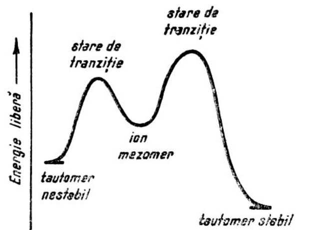
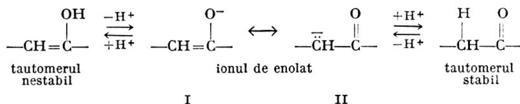


Fig. 1. Schemă reprezentînd variația energiei libere la trecerea ionului de enolat în tautomerul nestabil și în cel stabil.

Esterul acetilacetic sodat, tratat la —78° cu HCl uscat, dă naștere formei enolice, nestabile; aceasta se transformă însă încet în amestecul de echilibru (p. 65). Un alt exemplu bine cunoscut este comportarea *aci*-nitro-derivaților, care se formează la acidularea soluțiilor combinațiilor sodate ale nitro-derivaților; cu timpul formele *aci* nestabile se transformă încet în formele normale stabile (vol. I). (În aceste exemple tautomerul nestabil este forma enolică, respectiv forma *aci*; în alte cazuri, de ex. la ciclohexan-1,3-dionă, este nestabilă forma cetonică; v. mai sus.)

Tautomerul nestabil nu numai ionizează mai repede, dar proporția ionizată la echilibru este mai mare; adică tautomerul nestabil este un acid mai tare decît tautomerul stabil. Ionizarea mai înceată a tautomerului stabil se datorește de obicei faptului că acesta este o formă cetonică; protonul trebuie deci să se desprindă de la un atom de carbon (tautomerul stabil este, în aceste cazuri, un așa-numit *pseudoacid*).

Faptele acestea îndreptățesc ipoteza că electronii π și p din ionul de enolat sînt distribuiți într-un mod similar celui reprezentat prin structura limită corespunzînd tautomerului nestabil, deci (în cazul cînd tautomerul nestabil este enolul) distribuția electronilor este mai aproape de cea redată prin formula limită I, decît de II:

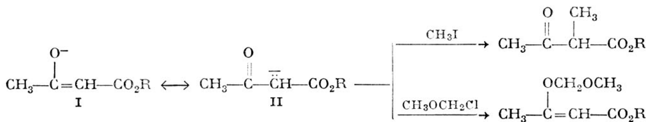


În cazul cînd tautomerul nestabil este cetona, raporturile de stabilitate în anion sînt inversate. În ambele cazuri este preferată acea reacție care

necesită cea mai mică redistribuire a electronilor, deci cea mai mică energie de activare [1].

b. Alchilarea ionilor de enolat. La fel ca protonul, grupa alchil se poate lega de atomul de carbon (C-alchilare) sau de atomul de oxigen (O-alchilare), al ionului de enolat. Ionii de enolat posedă, şi în acest caz, reactivitate dublă („ioni ambidenţi"). Spre deosebire de reacţia de protonare, reacţiile de alchilare sînt (cu rare excepţii) ireversibile şi sînt deci controlate numai cinetic. Afară de aceasta, enorma diversitate a agenţilor de alchilare şi a ionilor de enolat posibili face ca reacţia de alchilare să prezinte aspectele cele mai variate.

Reacţia de alchilare comportă atacul unui reactant nucleofil (ionul de enolat) asupra unui reactant electrofil (agentul de alchilare). O primă observaţie arată că natura agentului de alchilare joacă uneori un rol decisiv în determinarea poziţiei în care intră grupa alchil, de exemplu:



Se ştie că halogenurile de alchil se împart, în ce priveşte comportarea lor faţă de reactanţii nucleofili, în două categorii: halogenurile de alchili primari, de ex. CH_3I, reacţionează după un mecanism bimolecular (SN2), iar halogenurile de alchili terţiari, de ex. $(CH_3)_3CCl$, după un mecanism unimolecular (SN1), decurgînd prin intermediul unui carbocation, $(CH_3)_3C^+$ (vol. I, „Mecanismele reacţiilor compuşilor halogenaţi").

Eterul clormetilic reacţionează după mecanismul unimolecular, formînd un carbocation stabilizat prin conjugare, $CH_3OCH_2^+ \longleftrightarrow CH_3\overset{+}{O}=CH_2$. În anionul esterului acetilacetic densitatea maximă de electroni, deci sarcina negativă, este, după cum s-a arătat mai sus, la oxigen (structura I). Este plauzibil ca un carbocation să fie atras de polul negativ al sistemului conjugat; în acest caz se produce O-alchilare. Dimpotrivă o halogenură de alchil aptă pentru mecanismul bimolecular (SN2) va reacţiona la marginea cu densitate de electroni minimă a sistemului conjugat, căci starea de tranziţie SN2 comportă o acumulare de electroni, peste cea normală, la centrul de reacţie. Rezultatul în acest caz va fi o C-alchilare (N. Kornblum; M. Berson; E. S. Gould).

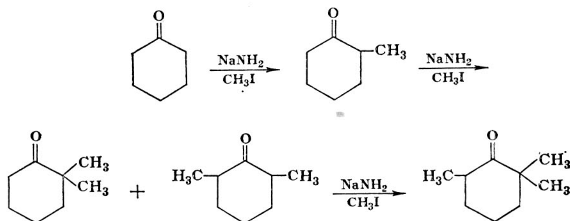
Pentru a putea generaliza această interpretare ar fi util să fie cunoscută repartiţia electronilor în ionul conjugat (contribuţia diferitelor structuri limită). Nu există însă metode certe pentru a aprecia repartiţia electronilor în ionii conjugaţi. Ionul fenoxid, $C_6H_5O^-$, dă cu CH_3I un eter (O-alchilare), în timp ce reacţia cu $(CH_3)_3CCl$ duce la C-alchilare (v. vol. I). Dacă interpretarea de mai sus este justă, rezultă că în ionul fenoxid structurile cu sarcini negative la nucleu contribuie mai mult decît structura cu sarcină negativă la oxigen, o presupunere plauzibilă ţinînd seama de viteza foarte mare a reacţiei de bromurare la nucleu (p. 3).

Natura dizolvantului joacă de asemenea un rol important. Astfel β-naftoxidul de sodiu reacţionează cu bromura de benzil, în dimetilformamidă (un dizolvant aprotic dipolar; v. vol. I) dînd eterul benzilic al β-naftolului (randament 97%); aceiaşi reactanţi în soluţie apoasă dau α-benzil-β-naftol (randament 85%) (Kornblum, 1963). Bromura de benzil este unul dintre acei compuşi halogenaţi („cazuri de mijloc") care pot reacţiona, în condiţii diferite, fie cu mecanism SN1, fie cu mecanism SN2 (sau cu un mecanism intermediar). Apa favorizează mecanismul SN1, căci ajută ionizarea, solvatînd anionul Br^-; dizolvanţii aprotici, care practic nu solvatează anionii, favorizează mecanismul SN2.

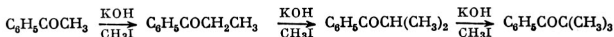
---

[1] În virtutea unui principiu fundamental, enunţat întîi de G.S. Hammond (1955), starea de tranziţie a unei reacţii decurgînd într-un singur stadiu este, în general, mai asemănătoare fie cu reactantul fie cu produsul, şi anume cu acela dintre ei al cărui nivel de energie este mai înalt. Niveluri de energie apropiate corespund, în general, unor structuri (adică unor distribuţii a electronilor) asemănătoare.

c. Alchilarea cetonelor. Cetonele simple pot fi alchilate la carbon, dacă se utilizează baze suficient de tari. Ciclohexanona se metilează la atomii de carbon vecini cu carbonilul. Se pot înlocui atomii de hidrogen din poziţiile α (A. Haller, 1904):

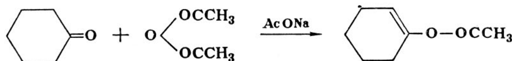


În mod similar se substituie cei trei atomi de hidrogen ai grupei metil din acetofenonă. În cazul acesta se poate chiar utiliza o bază mai slabă (J. U. Nef, 1900):

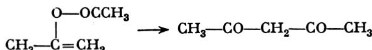


d. Enol-acetaţi. Enol-acetatul acetonei (acetatul de izopropenil), $CH_3—C(OOCCH_3)=CH_2$, se obţine din acetonă şi cetenă, cu urme de acid sulfuric (vol. I, „Cetenele"). Este un bun agent de acetilare, cedînd de exemplu uşor grupa acetil fenolilor, aminelor. Cetonele sînt transformate în enol-acetaţi.

Enol-acetatul ciclohexanonei se obţine şi prin acetilarea directă a cetonei, cu anhidridă acetică în prezenţă de acetat de sodiu:

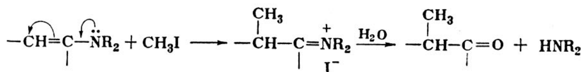


Prin izomerizare termică sau catalitică (BF_3), enol-acetaţii trec în β-dicetone:



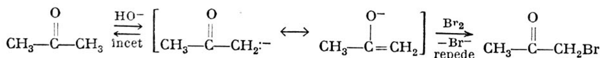
Despre acetatul de vinil şi eterii vinilici, v. vol. I. Enaminele fac parte din aceeaşi clasă de substanţe.

e. Alchilarea la carbon a enaminelor (vol. I) decurge după un mecanism analog cu alchilarea ionilor de enolat:



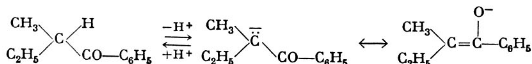
Halogenarea cetonelor catalizată de acizi şi baze. Clorurarea, bromurarea şi iodurarea cetonelor în poziţia α faţă de grupa carbonil (p. 5) sînt reacţii catalizate atît de baze cît şi de acizi. Studiul cinetic al acestor reacţii se numără printre primele cercetări de mecanisme de reacţie în chimia organică şi a deschis multe drumuri noi (A. Lapworth, 1904).

a. La halogenarea cetonelor în prezenţa unei baze, viteza de reacţie (de ordinul II) este proporţională cu concentraţia cetonei şi a bazei, dar este *independentă de concentraţia halogenului.* (Trebuie să se ţină seamă că baza se consumă în reacţie.) S-a tras concluzia că etapa lentă, determinantă de viteză, este formarea unui intermediar reactiv, în concentraţie foarte mică; acesta reacţionează apoi cu bromul, în reacţie rapidă. Intermediarul nu poate fi decît un ion de enolat, adică un carbanion mezomer:



Aşa cum prevede acest mecanism, vitezele reacţiilor de halogenare (clorurare, iodurare) ale acetonei, în prezenţă de hidroxid de sodiu, sînt independente de natura halogenului.

Formarea carbanionului este o reacţie reversibilă, aşa cum s-a formulat mai sus. O cetonă optic activă, avînd la atomul de carbon asimetric un atom de hidrogen şi o grupă cetonică, cum este cea formulată mai jos, se racemizează în soluţie bazică, deoarece o legătură din ionul de enolat are caracter parţial de dublă legătură, deci structură plană. Cetona cu următoarea formulă se racemizează cu viteză măsurabilă în soluţie de acid acetic, în prezenţă de acetat de sodiu (anionul acetat funcţionează ca bază):



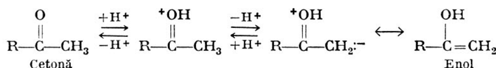
În prezenţă de brom, celelalte condiţii de reacţie fiind identice, se produce şi bromurare. Viteza reacţiei de bromurare este egală cu viteza racemizării.

Dacă cetona optic activă de mai sus este dizolvată într-un amestec de D_2O-dioxan (50%) conţinînd NaOD, are loc atît racemizare cît şi înlocuirea hidrogenului cu deuteriu. Vitezele celor două reacţii sînt egale (în limitele erorilor experimentale şi ţinîndu-se seama de efectul izotopic al dizolvantului). Toate aceste reacţii au deci un intermediar comun, a cărui formare este lentă, determinantă de viteză (C. K. Ingold, 1938).

b. Halogenarea cetonelor în cataliză acidă seamănă cu halogenarea catalizată de baze, în aceea că viteza de reacţie este şi în acest caz proporţională

cu concentrația cetonei și cu concentrația acidului (cinetică de ordinul II), dar este *independentă de concentrația halogenului.* Ca și în cataliză bazică, se formează deci în reacția determinantă de viteză, în concentrație foarte mică, un intermediar reactiv, care apoi reacționează repede cu halogenul. S-a constatat, la halogenarea cetonelor optic active în cataliză acidă, aceeași concordanță între vitezele reacțiilor de racemizare, bromurare și deuterare, ca în cataliza bazică.

Intermediarul reactiv în cataliza acidă este firește diferit de cel ce apare în cataliza bazică. Acest intermediar este foarte probabil forma enolică a cetonei, care ia naștere prin fixarea unui proton, cedat de acid, la o pereche de electroni neparticipanți ai oxigenului:



c. Cataliza generală prin acizi și baze. Dacă se efectuează halogenarea unei cetone într-o soluție care conține atît specii acide cît și bazice, fiecare din acestea contribuie la cataliză. Fenomenul a fost numit *cataliza generală prin acizi și baze.* Ecuația cinetică, de ordinul II, cuprinde mai mulți termeni, reprezentînd contribuția fiecărei specii catalitice prezente. Astfel, pentru iodurarea acetonei în diferite soluții tampon de acid acetic-acetat de sodiu, este valabilă ecuația generală (H. M. Dawson, 1926):

$$v = [\text{acetonă}]\,(k_1[H_3O^+] + k_2[AcOH] + k_3[AcO^-] + k_4[HO^-] + k_5[H_2O])$$

La un anumit raport al componentelor soluției tampon, unii din termenii în paranteză pot avea valori mici, nesemnificative. Ultimul termen reprezintă viteza de reacție în absența oricărui catalizator adăugat intenționat (cataliză datorită apei și reactantului însuși).

La iodurarea acetonei în diferite soluții tamponate, la concentrații variate, au fost găsite pentru principalii catalizatori următoarele constante catalitice k (adică constante de viteză parțiale) datorite reacției catalizate de fiecare catalizator:

Catalizatorul:	H_3O^+	CH_3COOH	CH_3COO^-	$ClCH_2COOH$	$ClCH_2COO^-$	HO^-
10^6k =	442	1,5	4,5	24	0,12	cca. 10^7

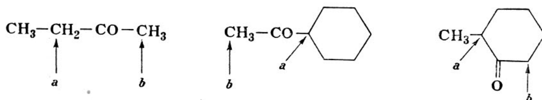
După cum se vede, ionul hidroxil este un catalizator mult mai puternic decît ionul de hidroniu. Acidul cloracetic neionizat este un catalizator mai tare decît acidul acetic. În schimb ionul de acetat este un catalizator mai puternic decît ionul de cloracetat (acidul conjugat al unei baze slabe este un acid mai tare decît acidul conjugat al unei baze mai tari).

Activitatea catalizatorilor bazici variază în același sens cu tăria bazei, iar a catalizatorilor acizi cu tăria acidului. Mai exact: logaritmii constantelor catalitice ale unui număr de catalizatori bazici variază liniar cu logaritmii constantelor lor de bazicitate; la fel variază și logaritmii constantelor catalitice ale catalizatorilor acizi proporțional cu logaritmii constantelor de aciditate (Brönsted, 1928). Efectul catalitic depinde deci numai de capacitatea acceptoare sau donoare de protoni (adică de tăria acidă sau bazică) a catalizatorului.

d. Produșii de reacție. Un atom de halogen X, în poziția α față de CO a unei cetone, acidifică (prin efect $-I$) atomii de hidrogen vecini; aceștia sînt cedați mai ușor catalizatorului bazic dînd naștere unui carbanion. În consecință, o cetonă $R-COCH_2X$ se halogenează, în cataliză bazică, mai repede decît $R-COCH_3$. De fapt, la bromurarea în cataliză bazică a acetonei (chiar dacă aceasta este în mare exces față de brom), singurul produs de reacție este $R-COCBr_3$, ca rezultat a trei reacții de substituție consecutive, din ce în ce mai rapide ($R-COCBr_3$ suferă, de obicei, în continuare, reacția haloformă).

În cataliza acidă, atomul de halogen din poziția α față de CO micșorează bazicitatea carbonilului vecin (datorită efectului său $-I$) și îngreuiază (încetinește) formarea enolului. În consecință primii produși izolabili, la halogenarea acetonei, sînt CH_3COCH_2Cl sau CH_3COCH_2Br. Al doilea atom de halogen intră la celălalt metil, obținîndu-se de ex. $ClCH_2COCH_2Cl$.

Grupele alchil (cu efecte $+I$) întîrzie formarea carbanionilor și accelerează pe a enolilor (comparativ cu cetonele ce nu conțin asemenea grupe). Cînd o cetonă conține de ambele părți ale carbonilului grupe CH_2 sau CH supuse unor efecte inductive diferite, halogenarea cu catalizatori bazici duce la produși de reacție diferiți de cei obținuți în cataliză acidă. În următoarele formule, litera *a* indică punctul de atac al halogenului în soluție acidă, iar *b* în soluție bazică (în cataliza acidă se pot izola compuși monohalogenați) (H. M. Cardwell, 1951).



În afară de reacțiile de alchilare și de halogenare, mai decurg prin intermediari carbanionici sau enolici și alte reacții ale cetonelor, de ex. nitrozarea și condensarea aldolică (vol. I). Deosebiri între pozițiile reactive în cataliza acidă și în cataliza bazică, similare celor descrise mai sus, au fost observate și în reacțiile de condensare aldolică.

Stereochimia carbanionilor. Toți carbanionii despre care s-a discutat în paginile precedente sînt mai mult sau mai puțin conjugați cu grupe CO, COOR, NO_2 etc. vecine. Uneori conjugarea este atît de avansată încît sarea cu

metale alcaline este stabilă (nehidrolizată) în soluție apoasă. Pentru asemenea compuși este justificată numirea de *enolați*, iar pentru anionii lor aceea de ioni de enolat.

Se cunosc și numeroși compuși organo-metalici, R—M (fără oxigen sau alți heteroatomi), care se comportă în unele din reacțiile lor (substituții electrofile, SE), ca și cum acestea ar decurge prin carbanioni intermediari, $R:^-$. Caracterul mai mult sau mai puțin carbanionic (electrovalent) depinde, pe de o parte, de natura metalului M (de stabilitatea ionilor săi), pe de altă parte, de efectele de conjugare ce pot avea loc în anionul $R:^-$ (compușii de acest fel au fost tratați în vol. I, „Compuși organo-metalici"). Atomul de carbon central, într-un carbanion neconjugat $R_3C:^-$, posedă hibridizare sp^3 și are deci structură tetraedrică, unul din cei patru orbitali hibrizi fiind ocupat de perechea de electroni neparticipanți. (Carbocationii dimpotrivă tind să adopte configurația plană trigonală, fiindcă atomul central este hibridizat sp^2.)

Un carbanion neconjugat de tip $RR'R''C:^-$ poate deci exista, în principiu, sub forma a doi enantiomeri. Cum însă carbanionii posedă o structură mult asemănătoare cu aceea a aminelor, este de prevăzut că enantiomerii carbanionici se vor transforma reciproc cu viteze foarte mari, printr-o inversie de același tip ca aceea constatată la amine (vol. I):



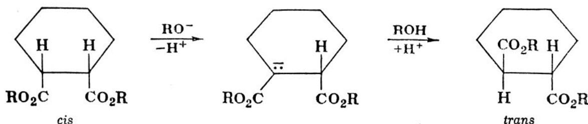
Cum numărul de interconversii avînd loc în unitatea de timp este imens, viața fiecărui enantiomer este extrem de scurtă și este puțin probabil ca să poată fi izolați compuși optic activi conținînd asemenea carbanioni. (Despre un compus organo-litic optic activ la temperatură joasă, v. vol. I.) În reacțiile în care apar ca intermediari carbanioni cu viață scurtă, cum sînt unele reacții de schimb de hidrogen cu deuteriu sub acțiunea bazelor tari (reacții de substituție electrofilă unimoleculară, SE1), activitatea optică este conservată (D. J. Cram, 1961; A. Streitwieser, 1962). Spre deosebire de reacțiile SN2 și de majoritatea reacțiilor SN1, în care configurația este inversată, în reacțiile SE1 configurația, de regulă, este conservată; noul substituent ocupă același colț al tetraedrului carbonului asimetric, care a fost părăsit de vechiul substituent (v. vol. I, „Substituții electrofile").

În carbanionii stabilizați prin conjugare, perechea de electroni este implicată într-o măsură mai mare sau mai mică într-o legătură dublă (atomul central este mai mult sau mai puțin hibridizat sp^2) și deci anionul tinde să adopte o configurație plană:



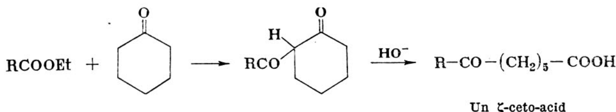
Carbanionii de acest fel au viață relativ lungă, sînt stabilizați prin solvatare și deci pot fi atacați, cu egală probabilitate, de reactantul electrofil

pe ambele fețe ale lor. În reacții în care apar ca intermediari asemenea carbanioni are loc racemizare. Unele exemple au fost menționate mai sus (p. 93); altele sînt: racemizarea, în cataliză acidă și mai ales bazică, a acizilor optic activi care conțin cel puțin o grupă cu structura RR'HC—COOH (v. acidul tartric) sau transformarea esterilor anumitor acizi cicloalcanici, sub acțiunea bazelor, în izomerii lor geometrici mai stabili:

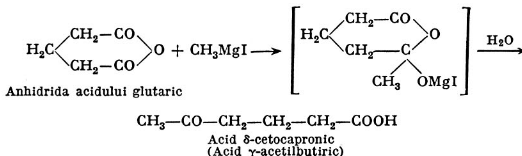


3. ACIZI ALDEHIDICI ȘI CETONICI SUPERIORI

Metode generale de preparare. 1. Prin condensarea de esteri ai acizilor monocarboxilici cu cetone ciclice se obțin β-dicetone. Acestea trec, prin scindare acidă, în acizi cetonici superiori:



2. Condensarea anhidridelor acizilor dicarboxilici cu compuși organo-magnezieni duce de asemenea la acizi cetonici:



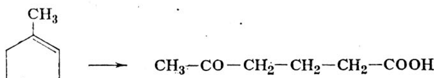
În locul anhidridelor se pot folosi și N-metil-imidele acizilor dicarboxilici.

3. Compușii organici ai zincului și ai cadmiului (ultimii obținuți din compuși organo-magnezieni și $CdCl_2$; vol. I) reacționează ușor cu semi-cloruri-esteri de acizi dicarboxilici, dînd esteri de acizi cetonici:

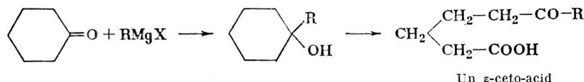


$$R_2Cd + 2ClCO(CH_2)_4—COOEt \longrightarrow 2RCO—(CH_2)_4—COOEt + CdCl_2$$

4. Se obțin acizi cetonici superiori prin oxidarea olefinelor terțiare ciclice, cu permanganat:

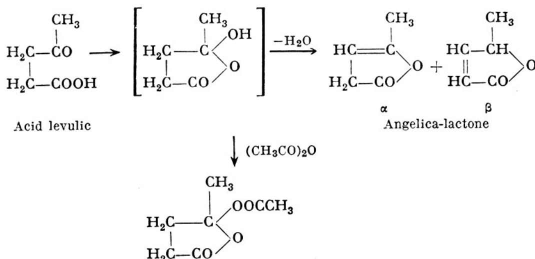


sau a alcoolilor terțiari ciclici, cu anhidridă cromică:



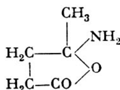
Acizi γ-cetonici. *Acidul levulic*, *acidul 4-pentanonoic* sau *acidul γ-cetovalerianic*, $CH_3COCH_2CH_2COOH$, se formează din hexoze, cel mai ușor din fructoză, sub acțiunea acizilor minerali (v. „Monozaharidele"). Se obține sintetic, după cum s-a arătat înainte (p. 73), prin condensarea esterului acetilacetic sodat cu α-bromacetat de etil și scindarea cetonică a acidului acetilsuccinic obținut. Acidul levulic formează cristale cu p. t. 33—35°; p. f. 245°; se dizolvă ușor în apă, alcool și eter.

1. În multe din reacțiile lor, acizii γ-cetonici se comportă ca și cum ar avea formula unor γ-hidroxi-lactone, tautomere. Astfel, prin încălzire îndelungată, acidul levulic elimină apă și dă un amestec de două γ-lactone nesaturate. Încălzit cu anhidridă acetică, acidul levulic se transformă, cu randament mare, într-un acetil-derivat cristalizat, cu structură ciclică *(tautomerie de inel-catenă* sau *tautomerie oxo-ciclică) :*

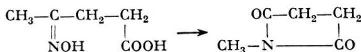


2. Grupa carboxil a acidului levulic poate fi esterificată în mod obișnuit. Prin tratarea esterilor acidului levulic cu amoniac se obține, în locul

amidei normale (v. vol. I), un compus ciclic, γ-amino-γ-valerolactona (levulamida):

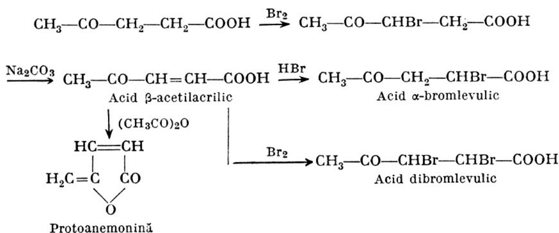


3. Grupa cetonică a acidului levulic dă o oximă, o fenilhidrazonă, o semicarbazonă și o cianhidrină, în mod normal. Încălzită cu acid sulfuric concentrat, oxima trece în N-metilsuccinimidă (transpoziție Beckmann):



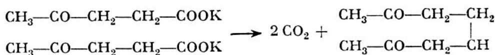
4. Prin reducere energică (HI), acidul levulic este transformat în acid valerianic; prin reducere mai blîndă, cu amalgam de sodiu, el trece în hidroxi-acidul corespunzător, acidul γ-hidroxivalerianic, care se anhidrizează ușor dînd o lactonă.

5. Prin bromurarea acidului levulic se obține acidul β-bromlevulic. Acesta suferă o serie de transformări, indicate prin formulele de mai jos:

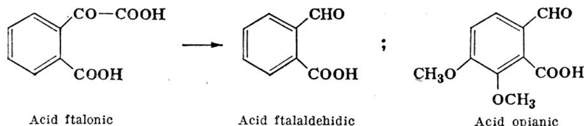


6. Benzaldehida se condensează cu acidul levulic și dă, în soluție acidă, acidul β-benzilidenlevulic, iar în soluție bazică acidul δ-benzilidenlevulic.

7. La electroliza sării de potasiu a acidului levulic se formează, printr-o reacție Kolbe, o 1,6-dicetonă, 2,7-octandiona:



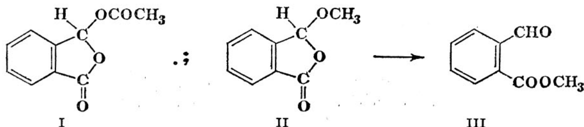
Acidul ***o*****-ftalaldehidic** (p. t. 100,5°) se obţine prin diferite metode sintetice, de ex. prin decarboxilarea termică a acidului ftalonic (obţinut, la rîndul lui, din naftalină, prin oxidare incompletă, alături de acidul ftalic):



Acidul opianic (acidul dimetoxi-ftalaldehidic) se formează prin oxidarea destructivă a doi produşi naturali, alcaloizii hidrastina şi narcotina (v. acolo).

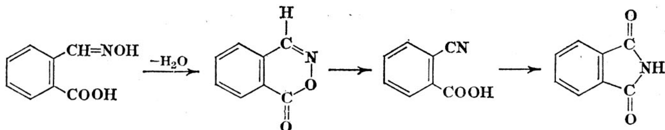
Acizii ftalaldehidici prezintă o tautomerie de inel-catenă, asemănătoare celei descrise mai sus la acidul levulic. În unele din reacţiile lor, acizii ftalaldehidici trec în derivaţi ai formei carboxilice, în altele dau naştere unor derivaţi ai formei hidroxi-lactonice. Formele tautomere ale acizilor ftalaldehidici liberi nu au fost izolate; în substanţa topită şi în soluţie, echilibrul pare să fie deplasat, în întregime, înspre forma carboxilică.

Prin încălzire cu anhidridă acetică, se formează un derivat acetilat al formei hidroxi-lactonice (I):

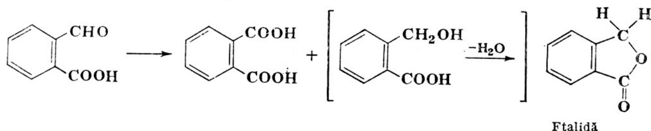


Prin fierbere cu metanol ia naştere un compus cu caracter acetalic (pseudoester, II); acesta se transformă, sub acţiunea unei mici cantităţi de acid sulfuric sau clorhidric, în esterul formei normale (III), cu grupa aldehidică liberă.

Oxima acidului ftalaldehidic se caracterizează prin curioase reacţii intramoleculare între grupele funcţionale vecine (efecte de vecinătate). Această oximă se formează în mod normal, la tratarea substanţei cu hidroxilamină, în soluţie apoasă; în soluţie alcoolică, se obţine însă o anhidridă ciclică a oximei. Prin încălzirea acestei anhidride la punctul de topire, 145°, se produce o deschidere spontană a ciclului, însoţită de o enormă degajare de căldură (52 kcal/mol) şi se formează mononitrilul acidului ftalic. La temperatură şi mai înaltă, acesta trece în ftalimidă, prin adiţie intramoleculară:



Grupa aldehidică a acidului ftalaldehidic dă reacţii normale. Printre acestea vom menţiona numai reacţia Cannizzaro, ce are loc la încălzire cu hidroxizi alcalini; se formează acidul ftalic şi acidul *o*-hidroximetilbenzoic sau mai exact lactona sa, *ftalida:*



Ftalidă

În mod asemănător, acidul opianic trece în acidul 3,4-dimetoxiftalic, numit *acid hemipic*, şi în 5,6-dimetoxiftalidă, numită *meconină.*

III. HIDROXI-ACIZI

Combinaţiile conţinînd în molecula lor grupe hidroxil şi grupe carboxil se împart în două clase: *acizii-alcooli*, conţinînd grupele OH legate de o catenă alifatică sau de catena laterală a unui compus aromatic, şi *acizii-fenoli*, cu grupele OH legate direct de nucleul aromatic. Printre acizii-alcooli se disting monohidroxi-acizi monocarboxilici, polihidroxi-acizi monocarboxilici, monohidroxi-acizi dicarboxilici etc. Din punctul de vedere al proprietăţilor este important să se ţină seamă de poziţia grupei hidroxil faţă de carboxil; vom distinge deci α-, β-, γ-hidroxi-acizi etc., întocmai ca la acizii carbonilici.

În natură se întîlnesc numeroşi şi însemnaţi reprezentanţi ai clasei hidroxi-acizilor.

1. ACIZI-ALCOOLI

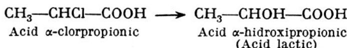
Pentru prepararea acizilor-alcooli ne stau la dispoziţie multe metode. Aplicaţii generale au următoarele:

1. *Hidroliza acizilor halogenaţi* cu hidroxid sau carbonat de sodiu, şi în unele cazuri chiar cu apă, la cald, permite obţinerea a numeroşi hidroxi-acizi:



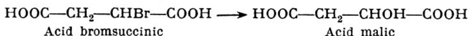
$$ClCH_2\text{—}COOH + H_2O \longrightarrow HCl + HOCH_2\text{—}COOH$$

Acid cloracetic — Acid glicolic



$$CH_3\text{—}CHCl\text{—}COOH \longrightarrow CH_3\text{—}CHOH\text{—}COOH$$

Acid α-clorpropionic — Acid α-hidroxipropionic (Acid lactic)

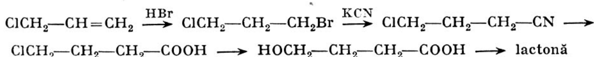


$$HOOC\text{—}CH_2\text{—}CHBr\text{—}COOH \longrightarrow HOOC\text{—}CH_2\text{—}CHOH\text{—}COOH$$

Acid bromsuccinic — Acid malic

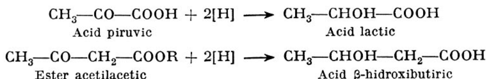
Metoda poate servi şi pentru prepararea unor hidroxi-acizi cu hidroxilul mai depărtat de carboxil. Prin combinarea 1,3-clorbrompropanului (obţinut prin adiţia acidului bromhidric,

în „condiţii peroxidice", la clorura de alil; vol. I) cu cianură de potasiu se obţine γ-clorbutironitrilul. Prin hidroliză, substanţa aceasta se transformă în acidul γ-hidroxibutiric, respectiv în γ-butirolactonă:



$$ClCH_2—CH{=}CH_2 \xrightarrow{HBr} ClCH_2—CH_2—CH_2Br \xrightarrow{KCN} ClCH_2—CH_2—CH_2—CN \longrightarrow$$
$$ClCH_2—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow HOCH_2—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow \text{lactonă}$$

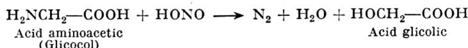
2. *Reducerea acizilor aldehidici şi cetonici* se poate efectua cu hidrogen în stare născîndă (amalgam de sodiu) sau catalitic:



$$CH_3—CO—COOH + 2[H] \longrightarrow CH_3—CHOH—COOH$$
Acid piruvic — Acid lactic

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + 2[H] \longrightarrow CH_3—CHOH—CH_2—COOH$$
Ester acetilacetic — Acid β-hidroxibutiric

3. *Amino-acizii* se transformă în hidroxi-acizi prin tratare cu acid azotos, conform reacţiei cunoscute a grupei NH_2:



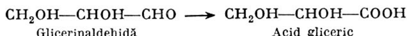
$$H_2NCH_2—COOH + HONO \longrightarrow N_2 + H_2O + HOCH_2—COOH$$
Acid aminoacetic (Glicocol) — Acid glicolic

Esterul diazoacetic, obţinut din esterul glicocolului şi acid azotos, dă, de asemenea, la descompunere cu apă acidulată, esterul acidului glicolic:



$$N_2CH—COOR + H_2O \longrightarrow N_2 + HOCH_2—COOR$$

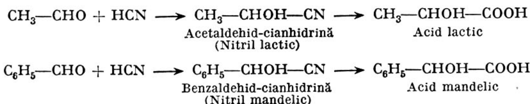
4. Hidroxi-acizii pot rezulta şi din reacţii de *oxidare*. Ei se formează de ex. la oxidarea glicolilor, conţinînd cel puţin o grupă primară, CH_2OH. De asemenea se formează hidroxi-acizi la oxidarea hidroxi-aldehidelor:



$$CH_2OH—CHOH—CHO \longrightarrow CH_2OH—CHOH—COOH$$
Glicerinaldehidă — Acid gliceric

Această din urmă metodă are o deosebită însemnătate pentru chimia zaharurilor, unde o vom mai întîlni.

5. O metodă specială pentru prepararea α-hidroxi-acizilor este adiţia acidului cianhidric la aldehide şi la cetone prin care se obţin *cianhidrine*. Acestea sînt nitrilii α-hidroxi-acizilor şi trec în aceşti acizi prin hidroliză cu acizi minerali:



$$CH_3—CHO + HCN \longrightarrow CH_3—CHOH—CN \longrightarrow CH_3—CHOH—COOH$$
Acetaldehid-cianhidrină (Nitril lactic) — Acid lactic

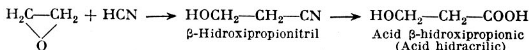
$$C_6H_5—CHO + HCN \longrightarrow C_6H_5—CHOH—CN \longrightarrow C_6H_5—CHOH—COOH$$
Benzaldehid-cianhidrină (Nitril mandelic) — Acid mandelic

6. *Transpoziţia benzilică* a α-dicetonelor (vol. I) serveşte de asemenea pentru a prepara α-hidroxi-acizi. În loc de dicetone se pot folosi în această reacţie aciloine, care tratate cu aer în prezenţa hidroxizilor alcalini trec întîi în α-dicetone:



$$R—CHOH—CO—R \longrightarrow R—CO—CO—R \longrightarrow R_2C(OH)COOH$$

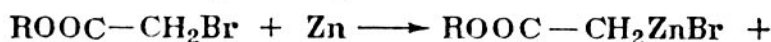
7. O metodă specială pentru obținerea β-hidroxi-acizilor este adiția acidului cianhidric la oxizii etilenici. Se obțin nitrilii β-hidroxi-acizilor, care se pot transforma în acești acizi, prin hidroliză:

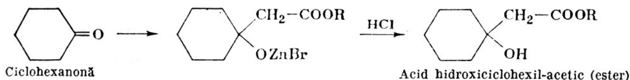


La același rezultat se ajunge prin condensarea clorhidrinelor și bromhidrinelor etilenice, cu cianură de potasiu:



8. O metodă cu numeroase aplicații sintetice, pentru obținerea β-hidroxi-acizilor, constă în condensarea esterilor acizilor α-halogenați, cu cetone sau aldehide, în prezență de zinc sau magneziu (reacția Reformatsky). Intermediar se formează un compus organo-metalic al esterului:



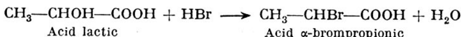


Proprietăți. Hidroxi-acizii sînt, în cea mai mare parte, substanțe cristalizate. La presiunea normală, nu pot fi distilați fără descompunere. Termenii inferiori pot fi distilați în vid.

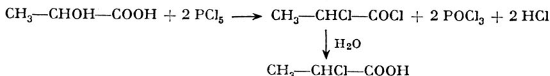
Din cauza grupelor OH, hidroxi-acizii sînt în general ușor solubili în apă. Hidroxi-acizii sînt acizi numai puțin mai tari decît acizii nesubstituiți corespunzători (v. tabelele p. 21—23).

1. Grupele carboxil, în hidroxi-acizi, formează *derivați funcționali* normali: esteri, amide etc. De asemenea, grupele hidroxil arată, în general, reactivitate normală. Ele pot fi eterificate, esterificate, de ex. acetilate etc. Astfel acidul glicolic poate forma un ester, $HOCH_2—COOC_2H_5$, un eter, $C_2H_5—O—CH_2—COOH$, un derivat O-acilat, $CH_3—CO—O—CH_2—COOH$, sau un eter-ester, $C_2H_5—O—CH_2—COOC_2H_5$. Acest compus din urmă, tratat cu alcalii, suferă hidroliză numai la grupa de ester.

Prin tratare cu hidracizi concentrați, la cald, grupa hidroxil se înlocuiește cu halogen (v. și p. 10):



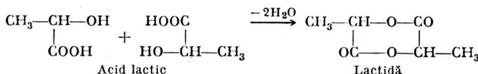
Cu pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil reacționează atît carboxilul cît și grupa alcoolică. Clorurile acizilor halogenați, astfel formate, trec prin tratare cu apă în acizii halogenați:



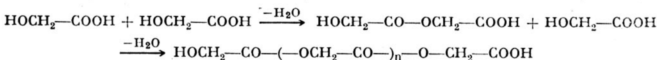
Clorurile hidroxi-acizilor nu sînt stabile, din cauza reacției intermoleculare a grupelor COCl cu grupele HO. Se pot însă obține cloruri acide, după protejarea grupei HO prin acetilare, de ex. $CH_3CO-O-CH_2COCl$.

2. *Eliminarea de apă*, din hidroxi-acizi, *la încălzire*, are loc în mod diferit, după poziția reciprocă a grupelor hidroxil și carboxil, în moleculă. Prin reacția aceasta se pot identifica hidroxi-acizii din diferitele clase:

a. α-Hidroxi-acizii se transformă, prin distilare înceată sub presiune puțin redusă, în esteri ciclici numiți *lactide:*



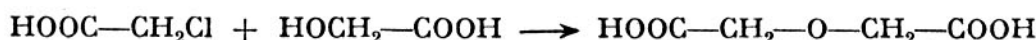
Eliminarea apei, din α-hidroxi-acizi, se produce deosebit de ușor, uneori (parțial) chiar la conservare în exicator peste acid sulfuric; de aceea α-hidroxi-acizii inferiori sînt greu de obținut în stare pură. Reacția aceasta are loc în mai multe etape. Astfel, acidul glicolic trece, prin încălzire la 100—130°, într-un monoester, *acidul glicolil-glicolic*, care se transformă, încet, prin policondensare mai avansată, în *acidul poliglicolic:*



Încălzit peste 150°, sub presiune redusă, acidul poliglicolic trece în lactida respectivă, care fiind volatilă se sustrage echilibrului cu poliesterul, distilînd. La fel se comportă și acidul lactic, care trece întîi în *acidul lactil-lactic* și apoi în *acidul polilactic*. Reacția aceasta de depolimerizare este o transesterificare intramoleculară.

Lactida acidului glicolic (glicolida) formează cristale cu p.t. 86°; lactida acidului lactic racemic are p.t. 124°, iar lactidele acizilor (+) și (—)-lactici se topesc la 95°. Prin conservare, mai repede prin slabă încălzire, lactidele se transformă din nou în poliacizii din care provin. Atît lactidele cît și poliacizii respectivi se transformă, prin fierbere cu apă sau cu alcalii, în hidroxi-acizii inițiali.

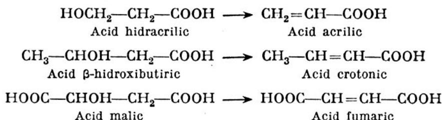
Combinațiile de acest fel, cu caracter de esteri, nu sînt singurii produși de anhidrizare posibili ai α-hidroxi-acizilor. Se poate elimina apă și între cele două grupe OH ale unui hidroxi-acid, formîndu-se un compus cu caracter de eter. Un asemenea derivat se obține, în cazul acidului glicolic, ca produs secundar la prepararea acestui acid din acid cloracetic:



Fiind un eter, acest compus numit *acidul diglicolic* (p.t. 148°) nu se hidrolizează cu apă sau cu alcalii ci numai cu acizi concentrați.

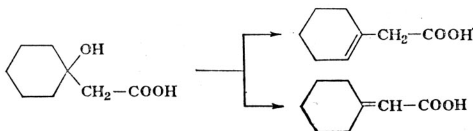
Acidul diglicolic formează, cînd este încălzit singur, sau mai bine cu clorură de acetil, o *anhidridă ciclică*. Anhidride adevărate ale α-hidroxi-acizilor, de tipul HOCHRCO—O—OCCHROH, nu se cunosc.

b. β-Hidroxi-acizii elimină ușor apă, la distilare sau la încălzire cu acid sulfuric diluat, și trec în acizi α,β-nesaturați:



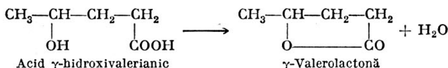
La β-hidroxi-acizi cu molecule mai mari se pot forma și acizi β,γ-nesaturați, ceea ce se explică în parte și prin reversibilitatea acestei reacții (v. vol. I).

La acidul hidroxiciclohexil-acetic, a cărui preparare a fost descrisă mai sus, deshidratarea duce la produși deosebiți, după condițiile în care este efectuată: cu sulfat acid de sodiu se formează *acidul ciclohexenilacetic*; cu anhidridă acetică, *acidul ciclohexiliden-acetic*:



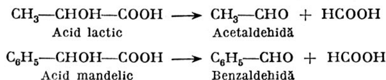
Primul dintre acești acizi este mai stabil și se formează și din ultimul, sub influența catalizatorilor acizi („tautomerie de trei carboni").

c. γ- și δ-Hidroxi-acizii elimină extrem de ușor apă, formînd *lactone*:



Eliminarea de apă se produce chiar în soluție apoasă, la temperatura camerei sau la încălzire, și este catalizată de acizi. Tendința spre această esterificare intramoleculară este atît de pronunțată încît hidroxi-acizii din această categorie nici nu pot fi obținuți în stare liberă, ci numai ca săruri. Astfel, la prepararea acidului γ-hidroxivalerianic, prin reducerea acidului levulic cu amalgam de sodiu (p. 116), se obține, după acidularea soluției, în loc de hidroxi-acid, direct lactona. Proprietățile lactonelor vor fi descrise în alt loc.

3. α-Hidroxi-acizii elimină acid formic, cînd sînt încălziți cu acid sulfuric diluat, și trec în aldehida sau cetona conținînd un atom de carbon mai puțin în moleculă:



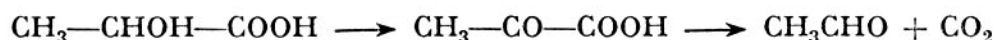
În unele cazuri se întrebuințează acid sulfuric mai concentrat și se obține, în locul acidului formic, produsul său de deshidratare, oxidul de carbon.

4. Oxidarea hidroxi-acizilor cu grupă hidroxil primară (mai ales cînd aceasta este într-o poziție mai depărtată de carboxil) duce la aldehido-acizi și la acizi dicarboxilici:



α-Hidroxi-acizii, cu hidroxilul legat de un atom de carbon secundar, trec prin oxidare cu permanganat în acizi cetonici. Același rezultat se

atinge prin dehidrogenare cu paladiu, în prezența unui acceptor pentru hidrogen, cum este chinona. Oxidarea cu acid cromic produce însă o rupere a catenei:



$$CH_3—CHOH—COOH \longrightarrow CH_3—CO—COOH \longrightarrow CH_3CHO + CO_2$$

Oxidarea acidului lactic cu peroxid de plumb duce la acetaldehidă.

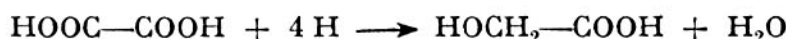
Reprezentanți mai importanți ai clasei. Monohidroxi-acizi monocarboxilici. *Acidul glicolic, acidul hidroxiacetic*, $HOCH_2—COOH$, cristale cu p.t. 80°, higroscopice cînd nu sînt pure; se găsește în strugurii necopți, în frunzele viței sălbatice, în sfeclă și în alte plante.

Acidul glicolic se prepară prin hidroliza acidului cloracetic sau din cianhidrina formaldehidei:



$$CH_2O + HCN \longrightarrow HO—CH_2—CN \longrightarrow HOCH_2—COOH$$

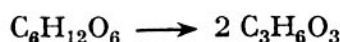
De asemenea se poate obține ușor acid glicolic prin reducerea electrolitică a acidului oxalic (o reacție care nu se poate extinde la alți acizi carboxilici):



$$HOOC—COOH + 4\,H \longrightarrow HOCH_2—COOH + H_2O$$

Acidul lactic, acidul α-hidroxipropionic, $CH_3—CHOH—COOH$, conține în moleculă un atom de carbon asimetric. Pot exista, prin urmare: un izomer dextrogir, unul levogir și o formă racemică.

Acidul lactic racemic, acidul ($\pm$)*-lactic*, numit și *acid lactic de fermentație*, se formează din zaharuri, cum sînt glucoza, zaharoza și lactoza, sub influența enzimelor produse de bacteriile de acid lactic (Bacillus lactis acidi și Bacillus delbruckii, înrudit), mult răspîndite în natură. Acidul acesta apare în laptele acru (în care a fost găsit întîia oară de Scheele, în 1780), în varza acră și în murături. Fermentația lactică a zaharurilor decurge după următoarea formulă brută:



$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_3H_6O_3$$

Drept materie primă pentru fermentație servește melasa sau maltoza (amidon zaharificat). Fermentația se efectuează la 35—40°. Fiindcă bacteriile de acid lactic sînt sensibile la acid, se adaugă în timpul fermentației carbonat de calciu. Lactații astfel obținuți se descompun cu acid sulfuric, iar soluția de acid lactic rezultată se concentrează sub presiune redusă. Diferitele calități tehnice de acid lactic au concentrații de 50—80%; acidul lactic farmaceutic este un sirop incolor și inodor, conținînd 80—90% acid lactic. Acidul lactic de fermentație servește în industria alimentară, apoi în tăbăcărie și în industria textilă, unde înlocuiește acidul tartric, mai scump.

Acidul ($\pm$)-lactic se poate obține printr-o serie de metode sintetice, de ex.: din cianhidrina acetaldehidei, din acidul α-clor- sau α-brompropionic, din acid piruvic prin reducere, din alanină (v. acolo) și acid azotos, din 1,2-propilenglicol prin oxidare cu aer, în prezență de negru de platină (Wurtz, 1860), din metilglioxal (aldehidă piruvică), $CH_3—CO—CHO$, prin reacție Cannizzaro intramoleculară, din dicloracetonă, $CH_3—CO—CHCl_2$, prin încălzire cu apă la 200° (cu formare intermediară de metilglioxal).

Acidul ($\pm$)-lactic, greu de purificat din cauza ușurinței cu care pierde apă (v. mai sus), se obține, prin distilare într-un vid înaintat (sub 1 mm), sub formă de cristale cu p. t. 18°. Acidul lactic se amestecă, în orice pro-

porție, cu apa, alcoolul și eterul. Acidul (±)-lactic poate fi scindat în enantiomeri prin cristalizarea sărurilor de stricnină, chinină sau morfină.

Faptul că, prin fermentație, se obține acidul lactic racemic și nu una dintre formele optic active, este neobișnuit; de cele mai multe ori, cînd se formează într-o reacție biochimică o substanță conținînd un atom de carbon asimetric, ea apare într-una din formele optic active. Cu unele bacterii, întîlnite mai rar, cum sînt Bacillus acidi laevolactici și bacilul pneumoniei, se obține acidul D(—)-*lactic* [1].

Acidul L(+)-*lactic* se găsește în zeama de carne (Berzelius, 1808). În mușchi și în alte celule ale animalelor superioare, acest acid apare ca produs al degradării fiziologice normale a hidraților de carbon, după cum se va arăta (v. „Transformări biochimice ale monozaharidelor").

Acidul L(+)-lactic se prezintă sub formă de cristale foarte higroscopice, cu p.t. 52,8°.

Acidul β-hidroxibutiric, $CH_3—CHOH—CH_2—COOH$, (p.t. 44°) conține un atom de carbon asimetric și poate apărea deci, ca și acidul lactic, în doi izomeri optici. Forma racemică se poate obține prin reducerea esterului acetilacetic (p. 78) sau prin oxidarea aldolului. Forma racemică a fost scindată în enantiomeri prin cristalizarea fracționată a sărurilor, cu baze optic active. Acidul (—)-β-hidroxibutiric se găsește, alături de acidul acetilacetic, în urina diabeticilor și este un produs normal de oxidare al grăsimilor în organism.

Despre *acidul α-hidroxiizobutiric*, obținut prin hidroliza cianhidrinei acetonei, și despre utilizarea acestei combinații la fabricarea acidului metacrilic, s-a vorbit în alt loc (vol. I).

Acizii α-hidroximiristic și *α-hidroxipalmitic* au fost izolați, alături de unii omologi ai lor, din grăsimea de pe lîna oilor (vol. I).

Acidul ricinoleic, un hidroxi-acid superior, nesaturat, $CH_3(CH_2)_5CHOH—$ $—CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$, se obține prin saponificarea uleiului de ricin și este singurul hidroxi-acid din grăsimile vegetale. Despre descompunerea termică a acestei combinații v. vol. I.

Acidul mandelic, *acidul α-hidroxi-fenilacetic*, $C_6H_5—CHOH—COOH$, se aseamănă mult, în ce privește metodele de preparare și proprietățile, cu α-hidroxi-acizii alifatici.

Un derivat natural, mult studiat, al acidului (—)-mandelic este glicozida *amigdalina*, din sîmburii migdalelor amare, o combinație a dizaharidei gențiobioza, cu cianhidrina acidului (—)-mandelic (v. „Glicozidele"). Din această substanță s-a obținut, pentru prima oară, prin hidroliză blîndă, benzaldehida. Prin hidroliza amigdalinei cu acid clorhidric concentrat se formează acidul (—)-mandelic. Acidul (+)-mandelic se obține în mod asemănător, din altă glicozidă, *sambunigrina*.

Acizii (+)- și (—)-mandelic au p.t. 134° și $[\alpha]_D^{20} = \pm 157°$, în apă; acidul (±)-mandelic are p.t. 118°.

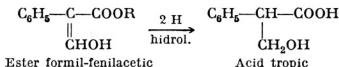
---

[1] Prefixele D și L se referă la apartenența substanței respective la una din seriile sterice (v. acolo), iar semnele (+) și (—) indică rotația optică efectivă.

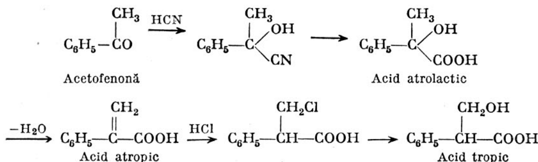
Acidul mandelic racemic se poate prepara prin metodele generale, anume: prin hidroliza cianhidrinei benzaldehidei, prin reacţia Cannizzaro intramoleculară a fenilglioxalului, din acid fenilglioxilic (v. p. 52), prin reducere cu amalgam de sodiu, şi din acidul fenilacetic, prin clorurare sau bromurare şi hidroliza acidului halogenat obţinut. Dintre toate aceste metode sintetice, cea mai comodă este hidroliza cianhidrinei. Acidul mandelic racemic se poate scinda în enantiomeri, prin metodele obişnuite.

Nitrilul acidului mandelic, benzaldehid-cianhidrina, $C_6H_5CH(OH)CN$, există, ca şi acidul liber, în doi izomeri optic activi şi o formă racemică. Din izomerii optic activi se obţin, prin hidroliză, acizii optic activi cu rotaţie de semn contrar.

Acidul tropic, acidul α-fenil-β-hidroxipropionic, se găseşte ca ester în alcaloizii atropina şi hiosciamina. Acidul acesta a fost sintetizat din esterul formil-fenilacetic (p. 84), prin hidrogenare cu amalgam de aluminiu:



O altă sinteză are ca punct de plecare cianhidrina acetofenonei şi trece prin următoarele faze:



În această sinteză apare intermediar *acidul atropic,* izomer cu acidul cinamic, o substanţă care se poate prepara şi din acidul tropic, prin eliminare de apă. Acidul atropic trece, cînd este hidrogenat cu amalgam de sodiu, în *acidul hidratropic,* $C_6H_5CH(CH_3)COOH$.

Acidul tropic există în doi izomeri optici, cu p.t. 127° şi o modificaţie racemică, cu p.t. 117°. Cea din urmă se găseşte în alcaloizii numiţi mai sus.

Acizii polihidroxi-monocarboxilici, cum sînt *acidul gliceric,* $CH_2OH-CHOH-COOH$, şi compuşii analogi superiori, $CH_2OH(CHOH)_nCOOH$ se numesc şi *acizi aldonici,* fiindcă se obţin din aldoze prin oxidare. Proprietăţile lor chimice şi stereochimice vor fi descrise în cap. „Monozaharidele".

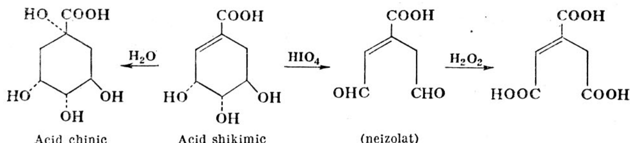
Acidul chinic, acidul 1,3,4,5-*tetrahidroxiciclohexan-carboxilic*-(1), p.t. 162°, optic activ, a fost găsit încă de mult în coaja arborelui de chinină, în boabele de cafea (sub formă de acid clorogenic), în fîn, în sfecla de zahăr, în afin şi în alte plante.

La stabilirea structurii acestui acid a contribuit, mai întîi, transformarea lui uşoară în diverşi compuşi aromatici. Prin distilare uscată, el trece în fenol, hidrochinonă, acid benzoic şi aldehidă salicilică. Încălzit cu bioxid de mangan şi acid sulfuric, dă chinonă. Prin topire cu hidroxid de sodiu, se transformă în acid protocatechic (v. „Acizii fenolici").

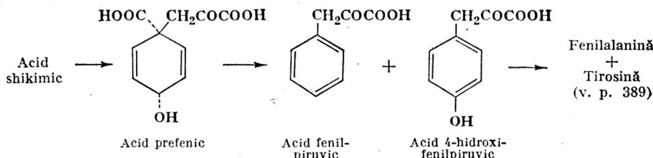
Din transformarea uşoară a acidului chinic în acidul protocatechic rezultă că primul conţine un hidroxil în poziţia 4 faţă de carboxil. Printr-o degradare mai elaborată s-a dovedit

că ceilalţi doi hidroxili sînt situaţi în poziţiile 1, 3 şi 5 (H. O. L. Fischer, 1932). Carboxilul şi doi hidroxili au orientare ecuatorială, iar ceilalţi doi hidroxili axială.

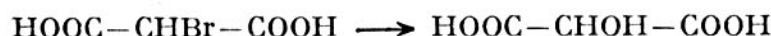
Acidul shikimic a fost izolat întîi din *Illicium religiosum*, numit în limba japoneză shikimi-no-ki, şi apoi din multe alte plante. Structura a fost stabilită prin oxidare cu acid periodic (H. O. L. Fischer, 1935). Configuraţia hidroxililor din poziţiile 3, 4, 5 este aceeaşi ca în acidul chinic, care dealtfel se formează în plante din acid shikimic.



Acidul shikimic se formează în plante şi în microorganisme din glucoză, prin intermediul unei trioze şi al unei tetroze, care dau apoi o heptoză (mecanism dovedit prin marcare cu ^{14}C). Acidul shikimic joacă un rol important în fiziologia vegetală, căci este precursorul unui număr mare de compuşi aromatici sintetizaţi de plante, printre care cităm: acidul galic, quercetina, catechina, probabil şi lignina, tetraciclinele din diferite tulpini de streptomices, acidul antranilic, gramina, probabil şi alţi indoli, piocianina şi unii amino-acizi importanţi cum sînt fenilalanina şi tirosina. Un intermediar în formarea acestora din urmă este *acidul prefenic:*



Hidroxi-acizi di- şi policarboxilici. *Acidul tartronic, acidul hidroximalonic*, $HOCH(COOH)_2$ p.t. 158°, se obţine prin hidroliza acidului brommalonic, cu oxid de argint:



$$HOOC-CHBr-COOH \longrightarrow HOOC-CHOH-COOH$$

De asemenea se formează prin acţiunea alcaliilor asupra acidului dihidroxitartric sau prin oxidarea glicerinei, alături de alţi compuşi.

Acidul tartronic este uşor solubil în apă, greu în eter. Prin încălzire la 190°, se decarboxilează, în acelaşi mod ca acidul malonic, şi dă acidul glicolic, în forma glicolidei polimoleculare.

Acidul malic, acidul hidroxisuccinic, $HOOC-CHOH-CH_2-COOH$, conţine un atom de carbon asimetric şi apare, în consecinţă, într-un enantiomer dextrogir, unul levogir şi o formă racemică.

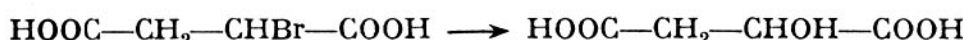
Acidul (—)-malic se întîlneşte des în natură, în fructe acre, cum sînt merele necoapte şi agrişele (în care a fost descoperit de Scheele, la 1785), în fructul scoruşului de munte (Sorbus aucuparia), în revent sau rabarbură şi în alte plante. Acidul (—)-malic apare în cantitate mică şi în vin, iar sarea lui de calciu a fost identificată în frunza de tutun.

Acidul (+)-malic se formează, cu randament mic, din acidul (+)-tartric, prin reducere cu acid iodhidric, la 130°:

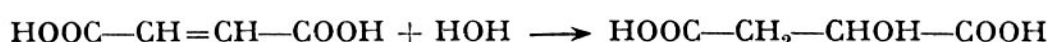


Se mai poate obține, alături de acidul (—)-malic, prin scindarea acidului malic racemic, cu ajutorul sării de cinconină.

Pentru prepararea acidului (±)-malic se cunosc numeroase metode, cum sînt: hidroliza acidului bromsuccinic racemic, obținut prin bromurarea acidului succinic:



și încălzirea acizilor fumaric sau maleic, cu apă, la 150—200°, sau cu hidroxid de sodiu, la 100°:



Reacția aceasta are importanță biologică, în legătură cu degradarea oxidativă a hidraților de carbon în organismele vii (v. „Transformările biochimice ale monozaharidelor"). Enzima care catalizează această reacție, *fumaraza*, este mult răspîndită în natură. Se formează, de ex., acid (—)-malic, în mari cantități, la creșterea anumitor tulpini din ciuperca *Aspergillus niger* pe medii conținînd fumarat, succinat sau zahăr.

Se mai formează acid malic în reacția dintre acidul asparagic și acidul azotos:



și prin reducerea acidului oxalilacetic:



Acidul malic racemic se topește la 130—131°, iar enantiomerii, la 100°.

Prin încălzire la 100°, acidul malic trece în anhidride de felul lactidelor. Ținut mai multă vreme la 140—150°, el elimină apă și se transformă în acid fumaric. Încălzit repede la 180°, se formează anhidrida maleică, alături de acid fumaric. Acest acid din urmă se formează și la fierberea acidului malic, cu hidroxid de sodiu.

Reducerea energică a acidului malic, cu acid iodhidric, duce la acidul succinic; oxidarea cu permanganat sau cu apă oxigenată și săruri feroase, îl transformă în acid oxalilacetic.

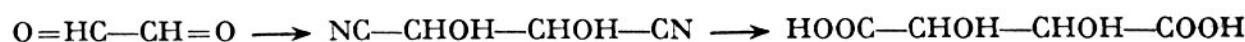
Acizii tartrici, acizii dihidroxisuccinici, HOOC—CHOH—CHOH—COOH, conțin doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică. În consecință acizii tartrici există, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I), în patru modificații: doi enantiomeri, acidul (+)-tartric și (—)-tartric, acidul racemic și acidul *mezo*-tartric inactiv. (Despre configurația acizilor tartrici v. „Stereochimia II".)

Acidul (+)-tartric (Scheele, 1769) este unul dintre cei mai răspîndiți acizi din natură. Principala sursă din care se obține industrial este sarea acidă de potasiu numită tartru sau piatră de vin (tirighie), care fiind greu

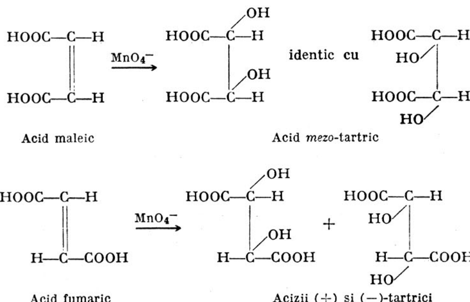
solubilă în alcool diluat, se depune împreună cu drojdia vinului, după încetarea fermentației.

Acidul (±)-tartric (acidul racemic) se găsește, în mici cantități, alături de acidul (+)-tartric, în vin. El se poate prepara și din acidul (+)-tartric prin racemizarea acestuia. Acidul (—)-tartric se prepară din acidul racemic, prin scindare cu ajutorul metodelor generale.

Acidul (±)-tartric a fost obținut și prin sinteze, de ex. prin saponificarea cianhidrinei glioxalului (alături de acid *mezo*-tartric):



Acidul (±)-tartric se mai formează prin oxidarea acidului fumaric, cu permanganat de potasiu; tratamentul asemănător al acidului maleic duce la acidul *mezo*-tartric (v. p. 159):



Proprietăți fizice. Acidul (+)-tartric cristalizează, cu două molecule de apă, în prisme mari monoclinice, foarte ușor solubile în apă (o parte acid la 0,76 părți apă, la 15°), în alcool și insolubile în eter. În stare anhidră are p.t. 170°. Acidul *mezo*-tartric are p.t. 140°.

Puterea rotatorie a acidului (+)-tartric neionizat, ca de altfel a tuturor acizilor optic activi, este diferită de aceea a ionilor săi. În consecință, rotația specifică a acestor acizi variază cu concentrația soluției. La acidul (+)-tartric rotația specifică $[\alpha]_D^{20}$ este +12° în soluție de 20%; ea scade pînă la zero, cînd se mărește concentrația și are valori negative la concentrații mai mari. Variația aceasta a puterii rotatorii se observă numai în soluție apoasă; în acetonă, în care acidul este numai slab ionizat, rotația specifică este practic independentă de concentrație. Pe de altă parte, rotația specifică a sărurilor, complet ionizate în soluție, este și ea independentă de concentrație.

Proprietăți chimice. 1. *Racemizarea.* Prin încălzirea acidului (+)-tartric cu apă, la 160°, el se transformă, în mare parte, în acid *mezo*-tartric (prin racemizarea unei singure grupe CHOH). În aceleași condiții, dar la 175°, se formează în proporție mai mare acid (±)-tartric (prin racemizarea ambelor

grupe CHOH). Reacţia aceasta este puternic catalizată de baze; la încălzire cu o soluţie de hidroxid de sodiu, racemizarea are loc la 100°. Acidul clorhidric diluat are şi el o acţiune catalitică, dar mai slabă (temperatura necesară pentru observarea reacţiei este 120—140°). Reacţia aceasta de racemizare este utilizată pentru obţinerea acizilor *mezo*-tartric şi (±)-tartric. Racemizări de acest fel se observă şi la alţi acizi α-substituiţi (v. mecanismul de reacţie, p. 128).

2. Prin distilarea uscată destructivă a acidului (+)-tartric se formează acid piruvic (p. 51).

3. Prin reducerea energică a acidului (+)-tartric cu acid iodhidric se formează acid (+)-malic, cu randament mic; reducerea mai energică duce la acid succinic.

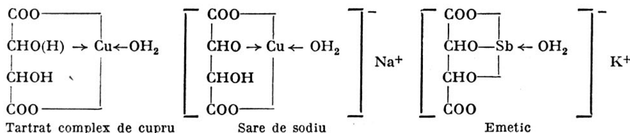
4. Prin oxidarea acidului (+)-tartric cu apă oxigenată, în prezenţă de ioni feroşi, se obţine acid dihidroximaleic; oxidarea cu apă de brom duce la acid dihidroxitartric (p. 81). Agenţii oxidanţi mai puternici duc la bioxid de carbon şi acid formic.

Acidul (+)-tartric reduce soluţia amoniacală de săruri de argint, formînd o oglindă. Printre produşii rezultaţi în această oxidare a fost identificat acidul oxalic.

Acidul tartric serveşte în industria alimentară (limonadă, bomboane, vin, pulberi efervescente) şi în vopsitoria textilă. Sărurile sale au de asemenea numeroase utilizări.

5. *Săruri.* (+)-*Tartratul de potasiu*, $C_4H_4O_6K_2 \cdot {}^1/_2H_2O$, este uşor solubil în apă. Din soluţiile lui, acizii minerali precipită *tartratul acid de potasiu*, $C_4H_5O_6K$, greu solubil în apă, identic cu tartrul natural. (+)-*Tartratul de sodiu şi potasiu*, $C_4H_4O_6NaK \cdot 4\,H_2O$, numit şi *sare Seignette*, cristalizează în prisme rombice mari cu feţe hemiedrice, uşor solubile în apă. Mult asemănător este (+)-*tartratul de sodiu şi amoniu*, $C_4H_4O_6Na(NH_4) \cdot 4\,H_2O$, obţinut din (±)-tartratul de sodiu şi amoniu, prin scindare cu baze optic active, după cum se va arăta mai departe. (+)-*Tartratul de calciu*, $C_4H_4O_6Ca \cdot H_2O$, se precipită cu ioni de calciu din soluţiile de tartraţi solubili, sub forma unei pulberi cristaline insolubilă în apă, dar solubilă în acizi şi alcalii; din soluţie alcalină, sarea de calciu se precipită la încălzire sub formă gelatinoasă, fiind mai puţin solubilă la cald decît la rece.

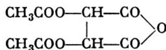
După cum se ştie, cuprul şi alte metale grele nu sînt precipitate de hidroxizii alcalini, din soluţii conţinînd tartraţi. Fenomenul acesta se datoreşte formării unor complecşi solubili, nedescompuşi de hidroxizii alcalini. Soluţia de sulfat de cupru şi sare Seignette, în hidroxid de sodiu în exces, serveşte, sub numele de *soluţie Fehling*, pentru recunoaşterea şi dozarea substanţelor reducătoare, cum sînt aldehidele, monozaharidele etc. Sub acţiunea acestor substanţe, soluţia Fehling depune un precipitat roşu de oxid cupros, Cu_2O, care se poate doza. Din studiul fizico-chimic rezultă, pentru complexul acidului tartric cu cuprul, formula de mai jos (sau o formulă mai bogată în 2 H_2O, cu coordinare octaedrică în jurul metalului). Compusul acesta se comportă ca un acid monobazic, atomul de hidrogen închis în paranteze putînd disocia.



Tartrat complex de cupru　　Sare de sodiu　　Emetic

(+)-*Tartratul de potasiu și antimonil (emeticul)*, cu formula probabilă de mai sus, se obține prin încălzirea tartrului cu oxid de antimoniu și apă. Soluția sa are un gust metalic neplăcut și este un vomitiv puternic. Servește în vopsitoria textilă.

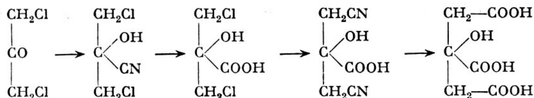
6. *Esterii* acidului (+)-tartric se obțin prin procedeul obișnuit (alcool în exces cu HCl și purificare prin distilare sub presiune redusă). *Eterii* se obțin prin tratarea esterilor cu CH_3I sau alte halogenuri de alchil și oxid de argint. Prin tratarea acidului (+)-tartric cu clorură de acetil în exces sau cu anhidridă acetică, în prezență de puțin acid sulfuric, se obține *anhidrida acidului diacetil-(+)-tartric:*



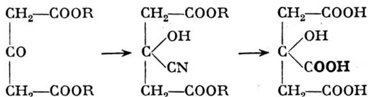
Acidul citric, *acidul hidroxitricarbalilic*, $C_6H_8O_7$, este un monohidroxi-acid tricarboxilic mult răspîndit în natură. Se găsește în coacăze, în smeură, în sfeclă, în leguminoase și, în proporție mare, pînă la 10%, în zeama de lămîie, din care se și prepară industrial. Acest procedeu este însă înlocuit astăzi, în mare măsură, prin procedeul fermentativ, care folosește diferite tulpini de *Citromyces* sau mucegaiuri din speciile *Penicillium* și *Aspergillus*. Drept substrat se folosește zaharoză, zahăr invertit sau melasă.

Acidul citric este un intermediar într-un proces biologic important de degradare oxidativă a hidraților de carbon, avînd loc în toate celulele vii care respiră, numit „ciclul acidului citric".

Sintezele acidului citric sînt interesante pentru confirmarea structurii admise. Una dintre ele constă în transformarea dicloracetonei simetrice, cu acid cianhidric, în cianhidrina respectivă, saponificarea acesteia în hidroxi-acidul halogenat și condensarea celui din urmă cu cianură de potasiu:



O altă sinteză pornește de la esterul metilic al acidului aceton-dicarboxilic ($R = CH_3$):

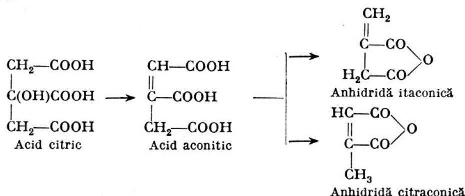


Acidul citric formează cristale mari, transparente, ușor solubile în apă, avînd o moleculă de apă de cristalizare (p.t. circa 100°). Prin încălzire pe la 80° pierde apa de cristalizare și are, în stare anhidră, p.t. 153°.

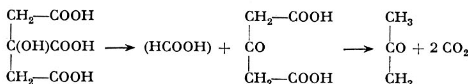
După cum s-a spus mai sus, acidul citric este un acid tricarboxilic. Sarea lui de calciu este mai greu solubilă în apă la cald decît la rece: ea se precipită la fierberea soluției și se redizolvă la răcire.

Prin încălzirea acidului citric pe la 175° se produce întîi eliminarea unei molecule de apă și se formează *acidul aconitic*. Această reacție a servit și

la stabilirea structurii, căci acidul aconitic, tricarboxilic nesaturat, se transformă, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, în acidul tricarbalilic, a cărui structură se cunoaşte prin sinteză (vol. I). Prin distilarea uscată a acidului citric se formează anhidrida acidului itaconic şi a acidului citraconic (acid metilmaleic):



Cu acidul sulfuric concentrat, acidul citric dă o reacţie caracteristică a α-hidroxi-acizilor, anume elimină acid formic (oxid de carbon şi apă, v. p. 105) şi trece în *acidul aceton-dicarboxilic*, un acid β-cetonic dicarboxilic, uşor de obţinut pe această cale. Un tratament mai energic duce la acetonă:



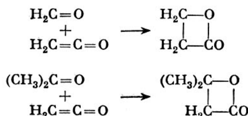
Acidul citric serveşte, ca şi acidul tartric, în industria alimentară şi în vopsitorie.

Lactone

Lactonele sînt esteri intramoleculari, ciclici, ai hidroxi-acizilor. Cele mai stabile sînt lactonele cu cicluri de cinci şi de şase atomi (γ- şi δ-lactonele). β-Lactonele arată semne vădite de tensiune în ciclu. α-Lactone au fost obţinute abia în timpul din urmă şi sînt extrem de nestabile. Au fost găsite în natură şi obţinute prin sinteză lactone macrociclice.

Primul reprezentant al acestei clase, γ-butirolactona, a fost descoperit de A. M. Zaiţev (1873); structura sa a fost stabilită de E. Erlenmeyer (1880).

β-Lactone. Singura metodă prin care se pot obţine β-lactone relativ uşor este reacţia dintre aldehide sau cetone, cu cetenă, în prezenţa fluorurii de bor (Hagemeyer, 1949):



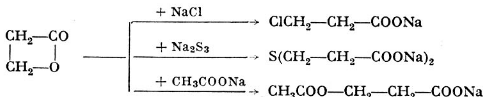
β-*Propiolactona* (p.t. −31°; p.f. 51°/10 mm) este o substanță extrem de reactivă. În prezență de acizi sau baze se polimerizează dînd un poliester de forma:



$$R{-}CO{-}({-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}CO{-})_n{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

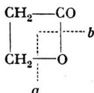
(în care R este $CH_2{=}CH{-}$ sau $HOCH_2CH_2{-}$)

β-Propiolactona reacționează cu cloruri, sulfuri, acetați etc., în soluție apoasă, dînd acizi propionici substituiți în poziția β:

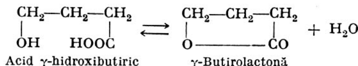


Cu metanol, în soluție acidă, β-propiolactona dă un eter, $CH_3{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$, iar în soluție bazică un ester, $HOCH_2{-}CH_2{-}COOCH_3$. Hidroliza cu apă, atît în soluție acidă, cît și bazică, duce la acid hidracrilic, $HOCH_2{-}CH_2{-}COOH$.

Studiul cinetic a arătat că hidroliza cu apă (reactant H_2O) și reacțiile cu anioni (Cl^-, CH_3COO^-) sînt reacții bimoleculare cu rupere alchil-oxigen (linia punctată *a*, în formula de mai jos). Hidroliza bazică (cu ionii HO^- sau CH_3O^-) este o reacție bimoleculară cu rupere acil-oxigen (linia *b*), iar hidroliza acidă (reactant H^+) este o reacție unimoleculară cu rupere acil-oxigen:



γ- **și** δ-**Lactone.** *Metode de preparare.* 1. γ-Hidroxi-acizii au o mare tendință de a forma lactone, prin eliminare intramoleculară de apă:



Acid γ-hidroxibutiric γ-Butirolactonă

Din cauza ușurinței cu care se produce această esterificare intramoleculară, γ-hidroxi-acizii nici nu se pot obține în stare liberă (firește afară de cazurile cînd lactonizarea este împiedicată din cauza structurii ciclice a acidului).

Echilibrul, formulat mai sus, este mult deplasat spre dreapta. Într-o soluție apoasă de 1% butirolactonă, la 25°, echilibrul se stabilește la circa 80% lactonă și 20% hidroxi-acid liber. La aceeași concentrație, în soluție apoasă, după stabilirea echilibrului, acetatul de etil este practic complet hidrolizat în acid și alcool.

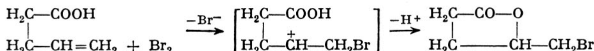
δ-Hidroxi-acizii formează, în mod asemănător, δ-lactone, ale căror cicluri de șase atomi sînt, de asemenea, lipsite de tensiune. Totuși δ-lactonele au o tendință mult mai pronunțată de a-și desface ciclul: tratate cu o cantitate mică de apă, ele capătă reacție acidă, datorită formării hidroxi-acidului liber.

în soluție apoasă diluată, la 25°, acidul δ-hidroxivalerianic liber este în echilibru în proporție de 90% cu 10% lactonă.

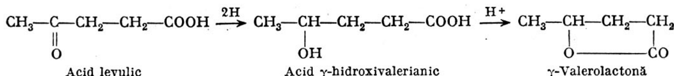
2. Acizii γ- și δ-halogenați dau, prin hidroliză bazică, lactonele respective. De asemenea se obțin γ-lactone, prin distilarea acizilor γ-halogenați și δ-lactone, prin distilarea sărurilor de sodiu ale acizilor δ-halogenați.

3. Acizii α,β-, β,γ- și γ,δ-nesaturați se transformă ușor în γ-lactone, la încălzire cu acizi, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I).

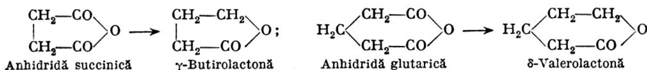
Acizii γ,δ-nesaturați trec, prin tratare cu brom în dizolvanți polari, în γ-lactone halogenate, de exemplu:



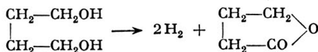
4. Acizii γ- și δ-cetonici se transformă în lactone prin hidrogenare cu amalgam de sodiu și apă, sau cu sodiu și etanol:



5. Tratate la fel, clorurile acide și anhidridele acizilor dicarboxilici trec, de asemenea, în lactone:

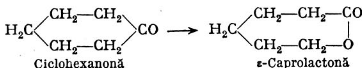


6. 1,4-Butandiolul, dehidrogenat în fază de vapori peste un catalizator de cupru-crom, la 240°, trece în γ-butirolactonă:

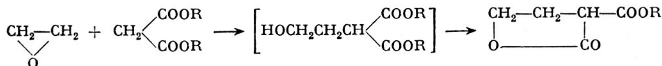


La fel, din 1,4-pentandiol, se obține γ-valerolactonă.

7. Multe cetone ciclice se transformă prin oxidare cu peracizi, de exemplu cu acid peracetic, în lactone (reacția Baeyer-Villiger, 1899; vol. I):



8. Prin condensarea esterului malonic sodat cu oxid de etilenă se formează un hidroxi-ester, ce trece ușor, prin hidroliză, într-o lactonă-ester:

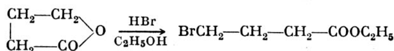


Proprietăți. Lactonele inferioare sînt lichide distilabile, ușor solubile în apă, alcool și eter. *Butirolactona*, p.f. 203—204° și 89°/12 mm. *γ-Valerolactona* p.f. 205—206°. *δ-Valerolactona*, p.f. 218—220° și 88°/4 mm.

În soluție apoasă, inelul lactonic se hidrolizează parțial, formînd hidroxiacidul, pînă la atingerea unui echilibru, după cum s-a arătat mai sus. Poziția echilibrului depinde, într-o mare măsură, de gradul de ramificare al catenei. δ-Lactonele se hidrolizează mai repede decît γ-lactonele. Pe această diferență de viteză de reacție se bazează o metodă pentru determinarea mărimii inelului lactonic în clasa monozaharidelor (v. acolo).

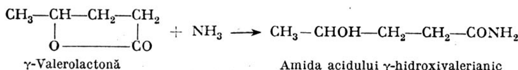
Lactonele se dizolvă ușor în hidroxizi alcalini, dînd naștere sărurilor hidroxi-acizilor respectivi. La acidulare și slabă încălzire se formează din nou lactonele; acestea pot fi separate, din soluția apoasă astfel obținută, prin saturare cu carbonat de sodiu.

În afară de aceste reacții de hidroliză, γ- și δ-lactonele iau parte la o serie de reacții de adiție în care se deschide inelul lactonic. Cu hidracizi se obțin acizi halogenați; în prezență de alcool se formează esterii acestora:



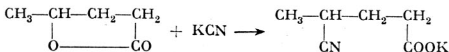
Prin tratarea unei γ-lactone cu etanol și acid sulfuric se formează esterul hidroxi-acidului respectiv.

Cu o soluție concentrată de amoniac, lactonele dau amidele hidroxi-acizilor:

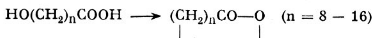


Aminele primare reacționează în mod similar, iar la temperatură ridicată, în prezență de clorură de zinc, dau lactame. Cu hidrazină și cu fenilhidrazină, lactonele trec în hidrazidele și fenilhidrazidele hidroxi-acizilor.

Prin încălzire la temperatură mai ridicată, cu cianură de potasiu solidă, lactonele dau cian-acizi:



Lactone macrociclice. Au fost obținute sintetic lactonele ω-hidroxi-acizilor, cu 9—17 atomi de carbon în moleculă:



Unele dintre aceste lactone superioare se găsesc în natură. Astfel din uleiul de rădăcină de anghelică *(Angelica anchangelica)* s-a separat *lactona acidului 15-hidroxipentadecanoic*, iar în ceara coniferului cetena-de-negi *(Juniperus sabina)* s-a găsit *lactona acidului 16-hidroxipalmitic* (acidul juniperic). Din semințele unei plante crescînd în India (Hibiscus abelmoschus)

(„seminţe de musc") se izolează o lactonă nesaturată, *ambretolida*, a cărei structură a fost stabilită prin următoarele reacţii, uşor de înţeles (M. Kerschbaum):

$$\underset{\text{Ambretolidă}}{\underset{|__________________|}{\overset{}{CH_2(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CO}}}\xrightarrow{+H_2O}$$

(O leagă CH_2 terminal de CO.)

$$\underset{\text{Acid ambretolic}}{HOCH_2(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5COOH} \xrightarrow{+2H} \underset{\text{Acid juniperic}}{HO(CH_2)_{15}COOH}$$

$$\downarrow O_3 \qquad\qquad \downarrow \text{oxid.}$$

$$HOCH_2(CH_2)_7CHO + OHC(CH_2)_5COOH; \quad \underset{\text{Acid tapsic}}{HOOC(CH_2)_{14}COOH}$$

Aceste lactone superioare cu cicluri mari, fără tensiune, sînt stabile. Ele au miros de mosc, mult asemănător cu al cetonelor macrociclice din moscul natural (vol. I) şi de aceea se utilizează în parfumerie. Lactona acidului 15-hidroxipentadecanoic se prepară şi sintetic şi se utilizează sub numele de *exaltolidă*.

Ftalide. Lactona acidului *o*-hidroximetil-benzoic sau *ftalida* se obţine prin reducerea anhidridei ftalice cu zinc şi acid acetic sau catalitic, cu hidrogen peste nichel:

$$\underset{\text{Anhidridă ftalică}}{C_6H_4(CO)_2O} + 2H_2 \longrightarrow \underset{\text{Ftalidă}}{C_6H_4{<}^{CH_2}_{CO}{>}O}$$

Formarea ftalidei din acid ftalaldehidic, prin reacţie Cannizzaro, a fost descrisă în alt loc (p. 101). Acidul *o*-hidroximetil-benzoic, ca toţi γ-hidroxiacizii, nu poate exista liber, ci numai sub formă de săruri.

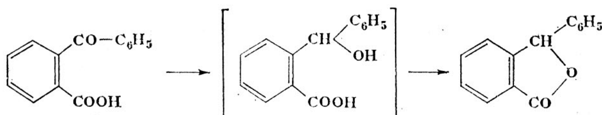
Ftalida (cristale incolore, cu p.t. 74°) se comportă în toate privinţele ca o γ-lactonă. Astfel prin topire cu cianură de potasiu, la 190°, ea trece în nitrilul acidului homoftalic:

$$\underset{\text{Ftalidă}}{C_6H_4{<}^{CH_2}_{CO}{>}O} + KCN \longrightarrow C_6H_4{<}^{CH_2-CN}_{COOK} \longrightarrow \underset{\text{Acid homoftalic}}{C_6H_4{<}^{CH_2-COOH}_{COOH}}$$

5,6-*Dimetoxi-ftalida* sau *meconina* (de la mykon = mac) se găseşte în opiu şi se formează din alcaloidul narcotina, prin fierbere cu apă. Meconina ia naştere şi din acidul opianic (p. 110) prin reducere cu amalgam de sodiu.

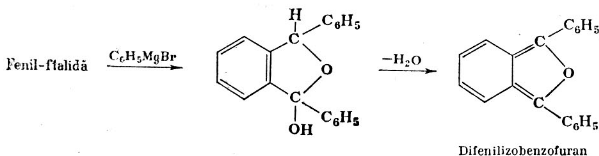
$$\underset{\text{Meconină}}{(CH_3O)_2C_6H_2{<}^{CH_2}_{CO}{>}O}$$

Fenil-ftalida (p.t. 115°) se obţine din acidul benzofenon-*orto*-carboxilic, prin reducere cu zinc şi acid acetic:



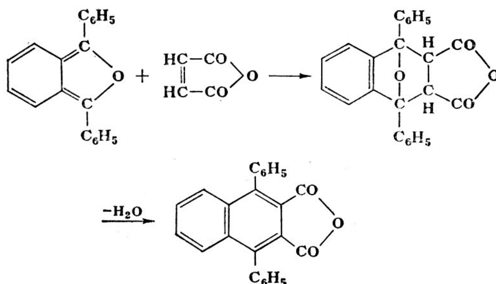
Fenil-ftalida este transformată de pentaclorura de fosfor în antrachinonă.

Fenil-ftalida se comportă, faţă de bromura de fenil-magneziu, ca o cetonă, dînd un produs de adiţie. Prin tratarea acestuia cu acizi, el pierde o moleculă de apă şi trece într-un compus verzui, cu structură *orto*-chinoidă, *difenilizobenzofuranul:*



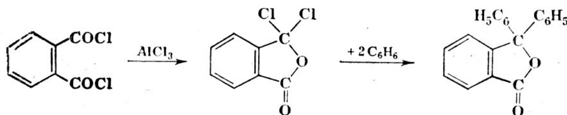
Difenilizobenzofuran

În sprijinul acestei structuri neobişnuite pledează şi faptul că sistemul conjugat al inelului furanic este capabil să dea adiţii *dien*, de ex., cu anhidridă maleică. Produsul obţinut elimină apă, cînd este tratat cu o soluţie de acid clorhidric în acid acetic, şi dă anhidrida acidului 1,4-difenilnaftalin-2,3-dicarboxilic:



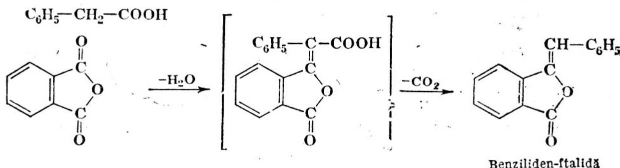
Difenil-ftalida (p.t. 115°) se obţine prin condensarea clorurii de ftalil, cu benzen, în prezenţa clorurii de aluminiu. Sub acţiunea acestui catalizator,

clorura de ftalil se izomerizează trecînd într-o formă ciclică (vol. I) şi apoi se condensează normal:



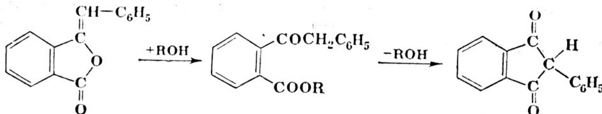
Difenil-ftalida, lactona acidului trifenilmetanol-*orto*-carboxilic, este substanța de bază a unei clase însemnate de coloranți, *ftaleinele* (v. acolo).

Benziliden-ftalida se obține prin condensarea anhidridei ftalice (care se comportă în această reacție ca o cetonă) cu acid fenilacetic, în prezență de acetat de sodiu anhidru:



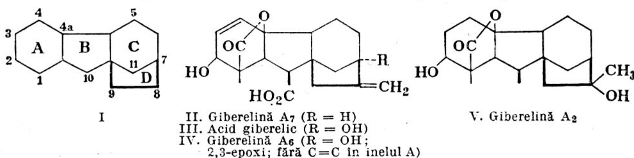
Benziliden-ftalidă

Tratată cu etoxid de sodiu, substanța aceasta suferă o transpoziție intramoleculară trecînd în 2-fenilindandionă-(1,3). Mecanismul comportă o deschidere a ciclului și o condensare de ester intramoleculară:



Gibereline. O boală a plantelor tinere de orez, produsă de ciuperca *Gibberella fujikuroi* este provocată și de filtratul, liber de celule, al acestei ciuperci (Kurosawa, 1926). Din acest filtrat a fost izolată o substanță cristalizată care a fost numită *giberelina A*. Alte gibereline, în total vreo 10, au fost izolate mai tîrziu din plante superioare ca fasolea, dovleacul etc.

Diferitele gibereline au în comun scheletul hidrocarbonat I, două grupe carboxil în pozițiile 1 și 10, prima fiind lactonizată cu un hidroxil terțiar din poziția 4a. Giberelinele diferă între ele prin prezența unor grupe hidroxil suplimentare, în diferite poziții. Unele gibereline conțin și una sau două duble legături. Se redau aici structurile unor gibereline tipice:



I

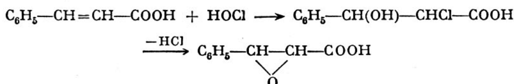
II. Giberelină A_7 (R = H)
III. Acid giberelic (R = OH)
IV. Giberelină A_6 (R = OH; 2,3-epoxi; fără C=C în inelul A)

V. Giberelină A_2

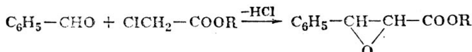
Giberelinele sînt hormoni vegetali care influenţează puternic creşterea şi în general dezvoltarea plantelor, dar într-un mod puţin diferit de auxine. Au aplicaţii în agricultură.

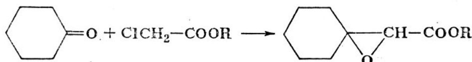
Epoxi-acizi (Acizi glicidici)

Vom trata aici numai α,β-epoxi-acizii, numiţi şi acizi glicidici. Aceştia se obţin din clorhidrinele acizilor α,β-nesaturaţi, prin tratare cu hidroxizi alcalini. Astfel, din acid cinamic şi acid hipocloros se formează acidul α-clor-β-hidroxi-β-fenilpropionic, care dă cu hidroxidul de sodiu *acidul fenilglicidic*:



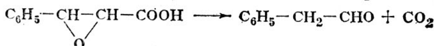
O altă metodă pentru obţinerea esterilor acizilor glicidici este condensarea aldehidelor sau cetonelor cu esterii acizilor halogenaţi, cum este esterul cloracetic, în prezenţa amidurii de sodiu (Darzens; Claisen):

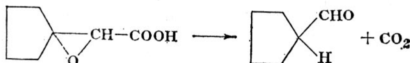




Acizii glicidici (izomeri cu acizii cetonici cu acelaşi schelet hidrocarbonat) sînt substanţe relativ stabile la temperatura camerei, solubile în apă, etanol şi eter.

La încălzire, acizii glicidici se decarboxilează, izomerizîndu-se totodată şi dau aldehide. Reacţia aceasta are loc şi la hidroliza esterilor acizilor glicidici, cu acid sulfuric diluat (sinteza aldehidelor după Darzens):

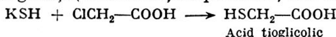




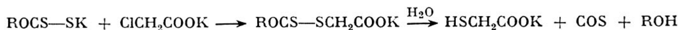
Prin hidrogenarea esterilor acizilor glicidici, cu sodiu şi etanol, se obţin glicoli.

Acidul tioglicolic şi unii derivaţi ai săi

Grupa *tiol*, SH, poate fi introdusă în molecule de acizi carboxilici lăsînd să reacţioneze acizi halogenaţi (neutralizaţi în prealabil) cu o hidrosulfură alcalină:



sau prin tratarea lor cu xantogenați (vol. I), urmată de hidroliză ($R = C_2H_5$):



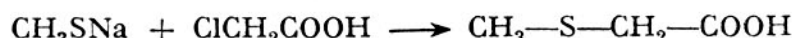
$$ROCS—SK + ClCH_2COOK \longrightarrow ROCS—SCH_2COOK \xrightarrow{H_2O} HSCH_2COOK + COS + ROH$$

În reacțiile acizilor halogenați (neutralizați) cu sulfuri alcaline se obțin *sulfuro-acizi*, ca de ex. *acidul tiodiglicolic*:



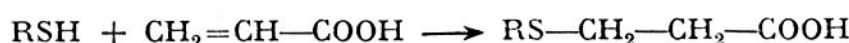
$$Na_2S + 2\,BrCH_2COOK \longrightarrow S(CH_2COOK)_2$$

Tioeterii proveniți din acizii tiol-carboxilici iau naștere în reacția dintre mercaptide și acizi halogenați, de exemplu:



$$CH_3SNa + ClCH_2COOH \longrightarrow CH_3—S—CH_2—COOH$$

Deosebit de ușor se obțin β-tiol-acizii, prin adiția unui mercaptan la un acid α, β-nesaturat, cu urme de peroxizi ca promotori (v. adiția similară a acidului bromhidric la olefine, vol. I):



$$RSH + CH_2{=}CH—COOH \longrightarrow RS—CH_2—CH_2—COOH$$

Acizii tiol-carboxilici inferiori sînt lichide urît mirositoare, miscibile cu apa, etanolul și eterul, în orice proporție.

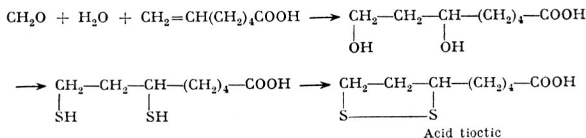
Acidul tioglicolic, $HSCH_2—COOH$, (p. f. 123°/29 mm) se colorează albastru-indigo cu clorura ferică.

Grupa tiol prezintă reacțiile caracteristice ale acestei grupe. Ea este slab acidă așa că acizii tiol-carboxilici se comportă uneori ca acizi bibazici, de ex. formează o sare de bariu $[SCH_2COO]Ba$. De asemenea formează compușii cu mercur caracteristici ai mercaptanilor, de ex. $Hg(SCH_2COOH)_2$. Cu aldehidele și cetonele se condensează dînd mercaptoli și mercaptali.

Ca mulți alți compuși conținînd grupe tiol, acizii tiol-carboxilici se oxidează ușor dînd disulfuri, $(S—CHR—COOH)_2$, care prin reducere regenerează acidul tiol-carboxilic inițial. Prin oxidare mai puternică se formează *acizi sulfo-carboxilici*, cum este de ex. *acidul sulfoacetic*, HO_3SCH_2COOH (p.t. 84—86°). Acest acid se decarboxilează pe la 250°, iar în prezența acizilor tari la 190° (în timp ce acidul malonic se decarboxilează pe la 130°).

Acidul tioctic (*acid lipoic*) este o disulfură ciclică cu formula de mai jos; a fost izolat întîi din ficat (1951), dovedindu-se mai tîrziu că îndeplinește multe funcții biologice importante, ca de ex. pe aceea de factor de creștere pentru unele bacterii și aceea de coenzimă pentru reacția de decarboxilare oxidativă a acidului piruvic. De asemenea este probabil că joacă rolul unui acceptor de hidrogen, în primul stadiu al fotosintezei din frunzele verzi.

Acidul tioctic a fost sintetizat pornindu-se de la acidul 6-heptenoic, prin condensare cu formaldehidă și acid sulfuric (reacție Prins, vol. I). Diolul obținut (alături de alți compuși) a fost transformat într-un ditiol și acesta, prin oxidare cu iod sau oxigen, în acidul tioctic (E. A. Braude, R. P. Linstead, 1956):



STEREOCHIMIA (PARTEA A II-A)

Principiile generale ale stereochimiei au fost expuse anterior (vol. I); prezentul capitol tratează despre unele metode generale ale stereochimiei şi în special despre relaţiile dintre reactivitatea şi configuraţiile, respectiv conformaţiile moleculelor organice.

A. Racemici

Formele racemice sau, mai scurt, *racemicii* (simbol $\pm$) sînt amestecuri în părţi egale ale celor doi izomeri optici sau *enantiomeri*, cel *dextrogir* (+) şi cel *levogir* (—), ai unei substanţe. În timp ce activitatea optică este o proprietate a moleculelor fiecărui enantiomer, lipsa de activitate optică a racemicului este un efect de compensare statistic.

În stare gazoasă, în stare lichidă şi în soluţie, racemicii sînt amestecuri ideale sau aproape ideale. Cu alte cuvinte, influenţele reciproce între moleculele celor doi enantiomeri (prin legături van der Waals, legături de hidrogen, atracţii dipol-dipol etc.) sînt de aceeaşi natură ca între moleculele aceluiaşi enantiomer. De aceea proprietăţile fizice ale racemicilor *în stare fluidă* (de ex. punctul de fierbere şi indicele de refracţie), la fel şi proprietăţile chimice, nu diferă de ale enantiomerilor puri (se ştie că singura proprietate prin care se deosebesc enantiomerii unei substanţe este sensul puterii rotatorii). Racemicii *în stare solidă* au însă uneori proprietăţi deosebite de ale enantiomerilor componenţi. Deosebirile se datoresc forţelor care unesc moleculele (sau ionii) în reţeaua cristalină, iar acestea depind de natura substanţei, de geometria şi simetria moleculelor şi de tipul reţelei.

Se disting trei feluri de racemici solizi, deosebiţi prin natura reţelelor cristaline.

a. Amestecuri racemice sau *conglomerate.* Unii enantiomeri manifestă, la cristalizare, afinitate mai mare pentru moleculele proprii decît pentru moleculele celuilalt enantiomer. La cristalizarea racemicului, fiecare enantiomer cristalizează deci separat; rezultă un amestec de cristale individuale ale enantiomerilor, un aşa-numit amestec racemic sau un conglomerat.

b. Compuşi racemici sau *racemaţi.* Mai frecvent este cazul cînd moleculele unui enantiomer au afinitate mai mare pentru moleculele celuilalt enantiomer, aşa că se asociază cu acestea, la cristalizare, în proporţii definite. Iau astfel naştere adevăraţi compuşi chimici sau racemaţi, existînd însă numai în stare solidă.

c. Soluţii solide. În sfîrşit, cînd moleculele celor doi enantiomeri nu au nici o afinitate unele pentru altele, ele se distribuie la întîmplare în reţeaua cristalină.

Un mijloc pentru a distinge aceste trei tipuri de racemici cristalizaţi constă în a prepara amestecuri, în diferite proporţii, de racemic cu unul din enantiomeri şi de a le determina punctele

de topire. Curbele punctelor de topire fiind simetrice (fig. 2—6), este suficient să se facă amestecuri de racemic cu unul singur dintre enantiomeri și să se determine astfel numai jumătate din curbă.

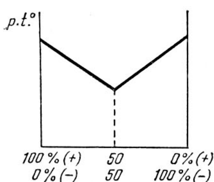


Fig. 2. Amestec racemic.

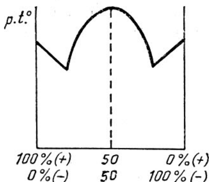


Fig. 3. Compus racemic.

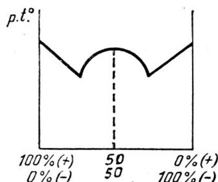


Fig. 4. Compus racemic.

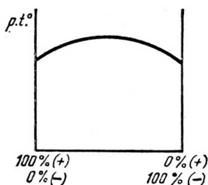


Fig. 5. Soluție solidă cu maxim.

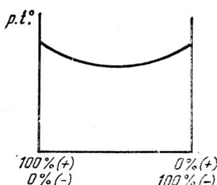


Fig. 6. Soluție solidă cu minim.

Așa-numitele amestecuri racemice solide dau curbe solid-lichid cu un singur eutectic. Compoziția eutecticului corespunde compoziției racemicului (50 % din fiecare enantiomer) (fig. 2). Compușii racemici prezintă curbe cu două eutectice; punctul de topire al compusului racemic (50 %) este fie mai înalt, fie mai scăzut decît al enantiomerilor (fig. 3 și 4). Soluțiile solide prezintă curbe continue, ce redau abaterile obișnuite de la comportarea de amestec ideal (fig. 5 și 6).

Un exemplu de amestec racemic este (±)-tartratul de sodiu și amoniu descris mai departe, iar un exemplu de compus racemic îl constituie acidul (±)-tartric, primul racemic cunoscut. Punctul de topire al acestui acid, 206°, este mai înalt decît al enantiomerilor, 170° (fig. 3). Compușii racemici se mai deosebesc de enantiomerii lor și prin spectrele de raze X în pulbere, prin spectrele în infraroșu în stare solidă și prin solubilități; în schimb proprietățile racemicilor determinate în soluție, ca de exemplu conductibilitatea electrică sau constanta dielectrică, sînt identice cu ale enantiomerilor puri, după cum s-a mai spus.

Separarea racemicilor în enatiomeri. Metodele obișnuite pentru separarea substanțelor organice nu pot fi folosite pentru separarea (scindarea) unui racemic în enantiomeri, deoarece aceștia au, după cum se știe, proprietăți fizice și chimice identice. Sînt trei metode pentru scindarea racemicilor, toate trei descoperite de Pasteur, dar mult variate și perfecționate de atunci.

1. *Separarea mecanică a cristalelor enantiomerilor.* Metoda aceasta este aplicabilă numai la amestecurile racemice (conglomerate). Se cunosc puține substanțe care corespund condițiilor cerute (numai vreo cinci). Una din ele este (±)-tartratul de sodiu și amoniu, obținut din acidul tartric racemic, izomerul care apare, în proporție mică, alături de acidul (+)-tartric, în vin. Prin evaporarea lentă a soluției apoase a acestui compus, la temperaturi mai joase decît 27°, se depun cristale individuale ale (+)-tartratului și (—)-tartratului, cu patru molecule apă de cristalizare (fig. 7). Peste 27° se depun cristale ale racemicului (cu 1 mol H_2O). Cristalele enantiomerilor se caracterizează prin fețe hemiedrice vizibile cu ochiul liber sau cu o lupă. Datorită acestora pot fi separate manual, cu ajutorul unei pensete (Louis Pasteur, 1848).

Fig. 7. Cristalele (+) și (—)-tartraților micști de sodiu și amoniu.

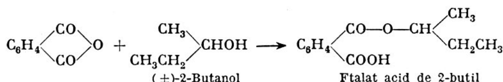
2. *Separarea racemicilor prin transformare în diastereoizomeri.* În reacția unui racemic cu un compus optic activ, se formează doi *diastereoizomeri* (v. definiția, vol. I). Spre deosebire de enantiomeri, diastereoizomerii nu au proprietăți fizice identice și deci ei pot fi separați prin metodele obișnuite. Astfel, un acid racemic formează cu o bază optic activă două săruri diastereoizomere:

[(+)-Acid, (—)-Acid] + 2(—)-Bază ⟶ [(+)-Acid, (—)-Bază] + [(—)-Acid, (—)-Bază]
racemic diastereoizomeri

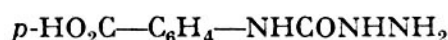
Diastereoizomerii de acest fel au de obicei solubilități diferite și pot fi separați prin cristalizare fracționată din dizolvanți adecvați. Din sărurile diastereoizomere, astfel izolate, se regenerează acizii enantiomeri prin tratare cu un acid tare. Metoda a fost aplicată întîi la acidul (±)-tartric, folosindu-se o bază optic activă vegetală, (+)-cinconina. Se precipită întîi (—)-tartratul de cinconină, mai greu solubil (Pasteur, 1852). În natură se găsesc multe baze optic active (alcaloizi), ce pot servi la scindarea acizilor racemici, de ex. chinina, stricnina și brucina (toate trei levogire). Pentru scindarea bazelor racemice se utilizează acizi optic activi, de ex. acizii (+)-tartric, (—)-malic, (+)-camforsulfonic, (+)-bromcamforsulfonic etc. În fiecare caz particular trebuie să se stabilească, prin încercări preliminare, baza respectiv acidul și dizolvantul cei mai potriviți. Cristalizarea fracționată se repetă de obicei de mai multe ori, pentru a obține enantiomerii optic puri.

Cînd racemicul nu este nici acid nici bazic, se poate folosi uneori un derivat funcțional al său, acid sau bazic. Astfel alcoolii racemici dau cu anhidrida ftalică esteri acizi, care pot fi scindați prin formare de săruri cu baze

optic active, de ex. în cazul (±)-2-butanolului şi a (±)-2-octanolului, cu brucină:



Alcoolii racemici pot fi de asemenea transformaţi în esteri diastereoizomeri, prin esterificare cu un acid optic activ, iar amestecul celor doi esteri poate fi separat prin distilare pe coloane de mare eficacitate. Aldehidele sau cetonele racemice pot fi transformate în semicarbazone prin tratare cu un derivat de semicarbazidă cum este următorul:



Semicarbazonele obţinute, fiind acide, sînt scindate cu baze optic active.

Mai menţionăm scindarea racemicilor prin *cromatografie* pe o coloană de material absorbant optic activ, cum este de exemplu lactoza (o dizaharidă; v. acolo). Deşi prin metoda aceasta nu se realizează separări complete, ea poate servi pentru a deosebi repede un racemic de o formă *mezo*. Dacă soluţia unei substanţe optic inactivă devine optic activă după trecerea printr-o asemenea coloană, substanţa era un racemic.

3. *Scindarea racemicilor prin reacţii biochimice*. Mucegaiurile, bacteriile şi drojdiile, crescute pe medii conţinînd racemici, transformă (metabolizează) de obicei numai unul din enantiomeri, lăsînd pe celălalt neschimbat, în soluţie. Un mucegai, *Penicillium glaucum*, crescut într-o soluţie ce conţine (±)-tartrat de amoniu, consumă numai (+)-tartratul, lăsînd izomerul levogir neatacat (Pasteur, 1851). Acest mucegai metabolizează, în mod similar, acizii (—)-lactic, (—)-gliceric şi (—)-mandelic, iar dintre amino-acizi, (+)-alanina, (—)-leucina şi acidul (—)-asparagic, adică acele forme care apar în mod normal în natură, lăsînd formele „nenaturale" neatinse. Animalele superioare metabolizează, în mod similar, numai unul din enantiomeri.

Metoda de separare biochimică se bazează pe o reacţie de distrugere asimetrică, adică pe transformarea chimică selectivă a unuia din enantiomeri. Această metodă este aplicabilă fireşte numai atunci cînd se poate renunţa la unul din enantiomeri. Metoda scindării prin diastereoizomeri rămîne cea mai valoroasă în lucrări sintetice.

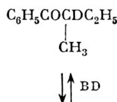
4. Este posibilă separarea de enantiomeri cu ajutorul unor substanţe optic active care, fără a fi compuse din molecule asimetrice, datoresc activitatea optică asimetriei cristalelor lor. Astfel pulberea de cuarţ optic activ absoarbe mai mult unul din enantiomeri decît pe celălalt. Ureea are proprietatea de a încorpora la cristalizare molecule liniare, în proporţie nestoechiometrică dînd compuşi interstiţiali (v. vol. I). Moleculele străine sînt incluse în cristalul

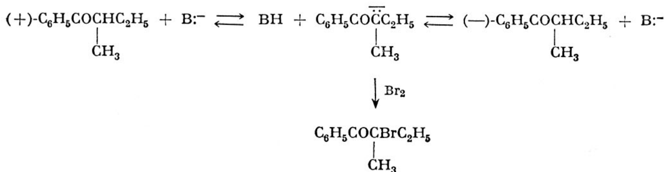
de uree, în canale cu formă de burghiu, avînd fie răsucire de dreapta, fie de stînga, după hazardul primului germene cristalin ce ia naștere la cristalizare (sau este introdus intenționat în soluția suprasaturată). Ureea de dreapta include (+)-2-cloroctanul și cea de stînga enantiomerul acestuia.

Racemizarea. În toate sintezele ce pornesc de la reactanți optic inactivi se formează racemici (v. p. 138), dar pot lua naștere racemici și din substanțe optic active, prin pierderea activității optice *(racemizare)*. Procesul constă în aceea că un enantiomer se transformă reversibil în celălalt, pînă la echilibru.

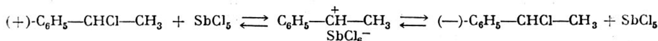
Se credea înainte că orice substanță optic activă, încălzită la o temperatură suficient de înaltă, se racemizează. Unele substanțe optic active suportă însă temperaturi foarte ridicate. Astfel (+)-3-metilhexanul și (—)-2-butanolul încălzite la 600° nu pierd activitatea optică, deși se descompun parțial. Gudroanele de cărbuni conțin substanțe optic active, iar unele componente ale petrolului își conservă activitatea optică timp de epoci geologice întregi. De aceea este foarte probabil că temperatura înaltă singură nu produce racemizarea substanțelor optic active. Așa-numita *racemizare spontană*, cum este de exemplu cea suferită la conservare îndelungată, la temperatura obișnuită, de acidul α-brompropionic și de alți acizi α-halogenați, este o reacție catalizată de urme de hidracizi sau de aciditatea proprie a acestor substanțe. În alte cazuri racemizarea este catalizată de baze, de ex. la α-hidroxi-acizi, după cum s-a arătat înainte (v. p. 111).

Unele racemizări decurg prin carbanioni, altele prin carbocationi, a căror formare este facilitată de catalizatori sau de dizolvanți. Racemizarea prin carbanioni se produce în compuși de forma R_1R_2CHX, conținînd un carbon asimetric în care hidrogenul este suficient de activat de grupa atrăgătoare de electroni X (de ex. CO, COOR, SO_2 etc.) pentru a ioniza ca proton. S-a arătat înainte (p. 93) că *halogenarea și deuterarea cetonelor optic active decurg cu aceeași viteză ca racemizarea.* Un alt exemplu este redat aici (C. L. Wilson, 1936) ($B:^-$ = o bază):



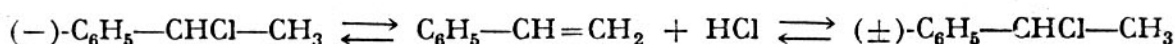


În mod similar se produce racemizare prin ionizarea unuia din substituenţii atomului de carbon asimetric, de exemplu a unui atom de halogen sub acţiunea unui agent complexant, într-un dizolvant nepolar. Carbocationul ce ia naştere intermediar tinde să adopte structură plană, de ex.:

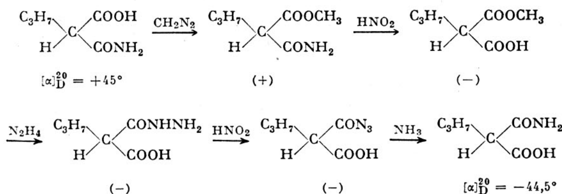


Despre alte racemizări prin carbocationi v. p. 145.

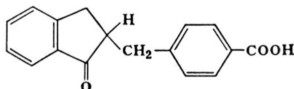
În soluţie de bioxid de sulf lichid sau în acid formic reacţia ia un curs diferit, prin stabilirea unui echilibru între alchenă şi hidracid:



În toate aceste reacţii, conform teoriei stereochimice clasice, *racemizarea se datoreşte schimbării locului între doi substituenţi la atomul de carbon asimetric.* Acest fapt a fost dovedit realizîndu-se o schimbare a locului a doi substituenţi ai carbonului asimetric fără ruperea vreunei legături la acest carbon, printr-o succesiune de reacţii cum este următoarea (E. Fischer, 1914):



Transformare asimetrică. La încercarea de a scinda 2-(*p*-carboxibenzil)-indanona racemică, prin tratare cu un mol de brucină în acetonă, se depune aproape cantitativ numai sarea de brucină a enantiomerului dextrogir (H. Leuchs, 1921):



Comportarea aceasta se explică prin racemizarea uşoară a substanţei şi prin faptul că sarea enantiomerului dextrogir este mai greu solubilă decît a enantiomerului levogir şi deci cristalizează prima din soluţie. Pentru restabilirea echilibrului, o parte din enantiomerul levogir se transformă în cel dextrogir (se racemizează) şi acesta se precipită pînă la transformare aproape completă. Racemizarea are loc prin ionizarea hidrogenului de la carbonul asimetric sub influenţa bazei (brucinei). Prin acidularea sării de brucină a enantiomerului dextrogir se pune în libertate acidul dextrogir liber, optic activ, dar acesta se racemizează apoi spontan, repede.

B. Configurații relative și absolute

Teoria stereochimică clasică prevede ce condiții geometrice trebuie să îndeplinească, sau, mai exact, ce simetrie trebuie să posede o moleculă pentru a exista în formă de izomeri optici; ea prevede de asemenea numărul izomerilor optici posibili. Ea nu indică însă care dintre formulele de configurație prevăzute revine fiecăruia din izomerii optici. Cu alte cuvinte, nu există legi sau reguli simple pentru a prevedea sensul în care rotește planul luminii polarizate, un compus cu o anumită configurație dată. În multe cazuri, substanțe cu configurație identică rotesc în sens opus. Astfel prin oxidarea alcoolului amilic levogir din fuzel (vol. I) se formează acid (+)-α-metilbutiric, iar prin oxidarea (+)-glicerinaldehidei se formează acid (—)-gliceric. Este sigur că oxidarea grupelor CH_2OH, respectiv CHO, din acești compuși, nu schimbă configurația atomului de carbon asimetric vecin, fiindcă acest atom nu ia parte la reacții. Chiar formarea unei săiri poate schimba sensul rotației optice; sarea de sodiu a acidului (+)-lactic este levogiră deși are aceeași configurație ca acidul liber (v. un fenomen similar la acidul tartric, p. 111).

Configurații absolute. Analiza cristalografică obișnuită cu raze X nu permite să se deosebească configurația unui izomer optic de aceea a enantiomerului său. S-a putut însă determina configurația absolută a acidului (+)-tartric printr-o modificare ingenioasă a metodei, anume prin cercetarea (+)-tartratului mixt de sodiu și rubidiu. Difracția razelor X de către atomii de rubidiu este însoțită de o întîrziere de fază care permite determinarea configurației întregii molecule (J. M. Bijvoet, 1951). S-a stabilit astfel că acidul (+)-tartric are o configurație absolută identică celei atribuite convențional, cu mult înainte, acestui compus (v. vol. I și mai departe). O dată cunoscută configurația absolută a acidului (+)-tartric, se poate ușor deduce și aceea a (+)-glicerinaldehidei, precum și configurațiile absolute ale unui mare număr de alte substanțe, acestea fiind corelate între ele prin metode ce vor fi expuse în cele ce urmează.

Metoda razelor X a mai fost folosită pentru stabilirea configurației absolute a unui amino-acid, (—)-izoleucina (Bijvoet, 1954) și a unui alcaloid, cu structură mai complicată (L. Marion, 1959).

Configurații relative. Cercetarea configurațiilor monozaharidelor a condus încă de timpuriu la stabilirea relațiilor ce există între acestea și configurația (+)-glucozei, fixată arbitrar (Emil Fischer, 1891). (Despre metodele folosite în aceste lucrări, v. „Monozaharidele".)

(+)-Glucoza posedă patru atomi de carbon asimetrici și are, prin urmare, o structură prea complicată pentru a servi ca standard pentru corelarea configurațiilor compușilor optic activi. De aceea s-a propus pentru acest scop *glicerinaldehida,* care conține un singur carbon asimetric (M. A. Rosanoff, 1906). S-a atribuit (+)-glicerinaldehidei aceea dintre cele două configurații posibile în care grupa OH apare în dreapta, atunci cînd tetraedrul este orientat cu grupa CHO în sus și grupa CH_2OH se găsește în spate (v. fig. 8);

(—)-glicerinaldehidei îi revine fireşte formula enantiomorfă (imaginea de oglindire). După cum s-a mai spus, aceste configuraţii convenţionale s-au dovedit ulterior, din întîmplare, a fi identice cu configuraţiile reale determinate prin metoda razelor X.

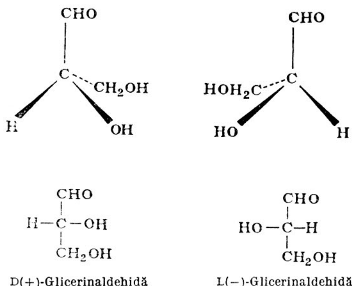


Fig. 8. Formulele de configuraţie şi de proiecţie ale celor două glicerinaldehide enantiomere.

Primele două formule de mai sus sînt *formule de configuraţie* care reproduc un model steric al moleculei. Sub ele sînt redate *formulele de proiecţie* corespunzătoare, mai simple dar mai puţin precise. Formulele de configuraţie (sau mai exact modelele pe care aceste formule le reprezintă) pot suferi orice fel de mişcări de translaţie şi rotaţie în spaţiu fără să-şi piardă individualitatea (fără ca modelele reprezentînd izomerii (+) şi (—) să se suprapună). Dimpotrivă, dacă se roteşte formula de proiecţie a (—)-glicerinaldehidei cu 180° în jurul catenei de carbon (presupusă liniară) ea devine identică cu formula (+)-glicerinaldehidei.

Din aceste motive, utilizarea formulelor de proiecţie obligă la respectarea anumitor convenţii. Aceste formule nu trebuie rotite în afara planului hîrtiei. Dacă sînt scrise cu grupa cea mai oxidată (COOH, CHO sau CH_2OH) sus, atunci grupele H şi OH trebuie imaginate proeminente, spre cititor (v. şi vol. I, „Stereochimia I").

S-a semnalat mai sus lipsa unor relaţii simple între configuraţiile moleculelor şi sensul rotaţiei. De aceea este necesar să se folosească la formularea substanţelor optic active două feluri de simboluri şi anume: semnele (+) sau (—) pentru a arăta sensul rotaţiei şi literele D sau L, pentru a indica înrudirea sterică cu configuraţia (+)- sau (—)-glicerinaldehidei[1]. Literele D şi L se folosesc, în special, pentru a defini configuraţia compuşilor care conţin atomi de carbon asimetrici de tipul RR'CHX. Formula de proiecţie se scrie cu catena principală R—C—R' verticală, în aşa fel încît grupa cea mai oxidată, R, să apară sus. Izomerul cu configuraţie D corespunde formulei de proiecţie în care substituentul X este scris la dreapta, iar cel cu configuraţie L formulei în care substituentul X se găseşte la stînga. Substanţele optic active, cum sînt hidroxi-acizii, monozaharidele etc., s-au împărţit astfel în două

[1] Literele *d* şi *l*, utilizate înainte, au fost abandonate, fiindcă serveau atît pentru a indica sensul rotaţiei optice cît şi corelaţia sterică.

serii sterice, seria D cuprinzînd substanțele cu configurație înrudită cu a (+)-glicerinaldehidei și seria L, cuprinzînd substanțe cu configurația (—)-glicerinaldehidei.

Cînd molecula conține doi sau mai mulți atomi asimetrici este necesar să se stabilească convențional care dintre atomii asimetrici determină apartenența la una din cele două serii sterice. Astfel s-a hotărît ca monozaharidele să se încadreze în seria D sau L după configurația atomului asimetric cel mai depărtat în catenă de grupa carbonil (v. „Monozaharidele"); dimpotrivă în seria amino-acizilor, apartenența la seria D sau L este hotărîtă de atomul de carbon asimetric vecin cu grupa carboxil și de care este legată grupa NH_2.

Nu trebuie să se uite că această încadrare a compușilor optic activi în seriile sterice D și L nu decurge dintr-o necesitate logică, ci se bazează pe o convenție destinată unei mai bune clasificări și nomenclaturi a substanțelor.

Un sistem mai nou pentru denumirea și catalogarea substanțelor optic active ține seama de configurația fiecărui atom asimetric din moleculă, redată conform convenției Cahn-Ingold-Prelog prin simbolurile *R* și *S* (v. vol. I, „Stereochimia I"). În acest fel se poate exprima configurația absolută prin numele substanței. Așa de exemplu, acidul (+)-tartric este acidul 2(*R*), 3(*R*)-dihidroxi-succinic, iar D(+)-glucoza (v. acolo) se numește: 2(*R*), 3(*S*), 4(*R*), 5(*R*), 6-pentahidroxi-hexanal.

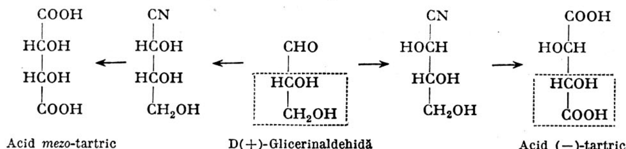
Deși acest sistem permite exprimarea exactă a configurației, nomenclatura este mai complicată, după cum reiese din exemplele de mai sus. De aceea, în cuprinsul acestei cărți se va folosi notația D și L, alături de denumirea uzuală a substanței (de ex. D(+)-glucoză).

Determinarea configurației relative. 1. *Corelarea sterică cu un standard convențional.* Metoda folosită pentru a stabili configurația unei substanțe în raport cu a alteia (respectiv cu D(+)-glicerinaldehida aleasă ca standard universal) este de a transforma cele două substanțe una în alta, prin reacții în care nu se substituie nici o grupă legată de carbonul asimetric (precauție necesară deoarece o substituție la carbonul asimetric poate fi însoțită de o inversie a configurației acestuia; v. mai departe).

Prin astfel de reacții se pot stabili configurația relativă și formula de proiecție a unui număr mare de substanțe, în funcție de aceea a unui standard. Din formula de proiecție se poate deduce apoi dacă izomerul respectiv face parte din seria D sau L și dacă atomul asimetric are configurația *R* sau *S*.

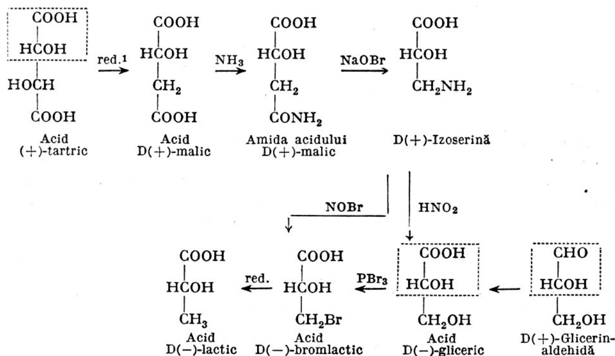
În cazul substanțelor cu doi sau mai mulți atomi de carbon asimetrici identici se ivesc dificultăți. Din acest punct de vedere este interesant de urmărit modul în care a fost tratată această problemă în cazul acizilor tartrici, a căror configurație prezintă o deosebită importanță. Pornind de la D(+)-glicerinaldehidă, prin tratare cu acid cianhidric se obțin două cianhidrine diastereoizomere (în proporții inegale). În această reacție ia naștere un carbon

asimetric nou. Configurația atomului de carbon asimetric inițial din D(+)-glicerinaldehidă este păstrată. Amestecul de cianhidrine obținut este hidrolizat și oxidat. Una din cianhidrine dă acidul *mezo*-tartric optic inactiv (și este deci fără importanță pentru considerațiile de față); cealaltă se transformă în acid (—)-tartric (A. Wohl, 1917). (Cei doi acizi fiind diastereoizomeri pot fi separați prin metode fizice; v. p. 125.)



Acid *mezo*-tartric D(+)-Glicerinaldehidă Acid (—)-tartric

Acidul tartric a mai fost corelat cu (+)-glicerinaldehida și pe altă cale. S-a pornit, de data aceasta, de la acidul (+)-tartric natural, care a fost transformat, printr-o serie de reacții care nu ating atomii asimetrici, în (+)-izoserină, acid (—)-lactic și acid (—)-gliceric (K. Freudenberg, 1934) (v. schema de mai jos). Acidul (—)-gliceric obținut astfel din acid (+)-tartric este identic cu cel ce se formează din (+)-glicerinaldehidă prin oxidare.



La prima vedere, faptul că atît acidul (—)-tartric cît și acidul (+)-tartric pot fi derivați de la D(+)-glicerinaldehidă produce nedumerire și pune firește întrebarea care din cei doi acizi poate fi încadrat în seria D. În rea-

[1] Pentru a fi transformat în acid (+)-malic, acidul (+)-tartric este întîi acetilat la una din grupele OH; cealaltă grupă OH este înlocuită cu Cl, prin tratare cu $SOCl_2$; după aceea se reduce clorul și se îndepărtează, prin hidroliză, grupa acetil.

litate, fiecare dintre cele două reacții se referă la atomi de carbon asimetrici diferiți.

În sinteza acidului (—)-tartric pornind de la (+)-glicerinaldehidă, se face o lungire a catenei prin reacția cianhidrină, des folosită în clasa hidraților de carbon (unde se construiesc monozaharide cu un atom de carbon mai mult, prin transformările: CN ⟶ COOH ⟶ CHO; reacție Kiliani-Fischer, p. 238). Atomul de carbon asimetric care hotărăște seria sterică a noului compus rămîne cel inițial din (+)-glicerinaldehidă (încadrat cu linie punctată). Într-adevăr, el ocupă poziția cea mai depărtată față de grupa CO (sau COOH, aici), conform convenției adoptate în clasa zaharurilor (v. mai sus). Prin aplicarea acestei convenții acidului (—)-tartric, obținut prin reacția cianhidrină din (+)-glicerinaldehidă, el a fost încadrat în seria D.

În cea de-a doua schemă de reacții se obține, prin oxidarea (+)-glicerinaldehidei, acidul (—)-gliceric a cărui configurație, astfel stabilită, este redată în formula de proiecție de mai sus. Pe de altă parte, faptul că din acid (+)-tartric rezultă acid (—)-gliceric definește perfect configurația atomului de carbon asimetric din acidul (+)-tartric (cei doi atomi au configurație identică). Aplicînd convenția de la amino-acizi pentru atomul de carbon asimetric (încadrat) care se menține în cursul reacțiilor, acidul (+)-tartric a fost încadrat tot în seria D. După cum s-a menționat mai înainte, conform acestei convenții apartenența la seria D sau L este determinată de atomul de carbon asimetric legat de grupa COOH. În această schemă grupa COOH este considerată ca provenind din grupa CHO a (+)-glicerinaldehidei.

Încadrarea enantiomerilor acidului tartric în seriile D sau L depinde deci de convenția adoptată. Alegerea convenției introduce un factor arbitrar în ceea ce privește apartenența la una din seriile sterice.

Totuși este important de subliniat că din reacțiile redate în cele două scheme rezultă configurația atomilor de carbon asimetrici din acizii tartrici optic activi (așa cum este redată în formulele de proiecție).

O dată stabilită configurația acidului (—)-tartric în raport cu aceea a D(+)-glicerinaldehidei, a devenit posibilă stabilirea înrudirii configurative cu monozaharidele, căci o serie de monozaharide, printre care și D(+)-glucoza, se transformă prin oxidare și prin alte reacții în acid (—)-tartric. S-a constatat astfel concordanța între cele două sisteme configurative, unul bazat pe D(+)-glucoză, celălalt pe D(+)-glicerinaldehidă.

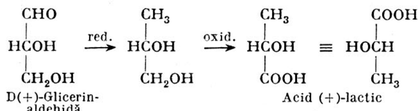
Ținînd seamă de aceste relații care au fost stabilite între acidul (—)-tartric și seria D a monozaharidelor, s-a convenit[1] ca acidul (—)-tartric să fie încadrat în seria D, iar acidul (+)-tartric în seria L, prin aplicarea convenției adoptate în clasa hidraților de carbon.

Exemplul de mai sus ilustrează incertitudinea ce se poate ivi la încadrarea unui compus cu doi sau mai mulți atomi de carbon asimetrici în seriile

[1] Conform convenției IUPAC, 1962 (International Union of Pure and Applied Chemistry, forul care se ocupă cu probleme de nomenclatură în chimie).

D sau L. Aceste dificultăţi dispar în sistemul *R*, *S*. Nu trebuie să se uite însă că ambele sisteme sînt convenţionale.

Importanţa cunoaşterii succesiunii de reacţii prin care se face corelarea cu standardul ales reiese din următorul exemplu mai simplu. Acidul (—)-lactic poate fi corelat direct cu D(+)-glicerinaldehida, prin reacţiile indicate mai sus (p. 132). Pe de altă parte, printr-o schemă de reacţii diferită, şi celălalt enantiomer, acidul (+)-lactic, poate fi corelat cu D(+)-glicerinaldehida:



D(+)-Glicerinaldehidă

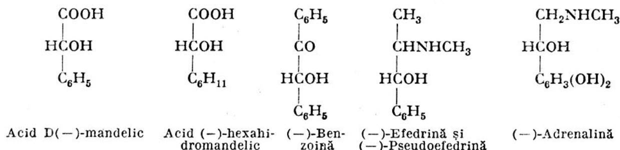
Acid (+)-lactic

În primul caz grupa COOH provine din grupa CHO, iar în al doilea caz din grupa CH_2OH şi este clar că cei doi acizi lactici vor avea configuraţii inversate.

Configuraţiile acizilor (±)-lactici rezultaţi, reprezentaţi aici prin formulele de proiecţie, sînt fireşte cele corecte şi care definesc şi apartenenţa la seria L sau D. Acidul (—)-lactic se încadrează în seria D, iar acidul (+)-lactic în seria L.

2. *Metoda comparaţiei optice* se bazează pe următoarea observaţie: atunci cînd doi compuşi optic activi cu structură similară, supuşi unei transformări chimice analoage (esterificare, amidificare, hidroliză etc.), suferă o deplasare mare a rotaţiei optice în acelaşi sens, aceşti compuşi au probabil aceeaşi configuraţie (K. Freudenberg, 1923).

S-a observat de exemplu că rotaţia optică a D-α-hidroxi-acizilor suferă o deplasare *spre dreapta* cînd aceştia sînt transformaţi în esteri şi o deplasare în acelaşi sens, mai pronunţată, cînd sînt transformaţi în amide. De aici rezultă de ex. că acidul mandelic natural levogir (din amigdalină) are aceeaşi configuraţie ca acidul (—)-lactic şi ca acidul (—)-gliceric şi face deci parte, ca şi aceştia, din seria D. Aceeaşi configuraţie la grupa CHOH au şi următorii compuşi:



Acid D(—)-mandelic Acid (—)-hexahidromandelic (—)-Benzoină (—)-Efedrină şi (—)-Pseudoefedrină (—)-Adrenalină

Aplicată la un amino-acid natural, (+)-alanina, $CH_3—CHNH_2—COOH$, metoda comparaţiei optice duce la concluzia (verificată şi pe altă cale, v. „Amino-acizi“) că acest compus are aceeaşi configuraţie ca acidul L(+)-lactic (acidul lactic din carne, v. p. 107). Alanina naturală este deci L(+)-alanina. Cîteva din datele care au servit la această comparaţie optică sînt reproduse în alăturata tabelă.

Tabela 9.

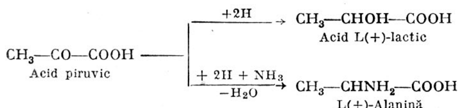
Determinarea configurației alaninei, prin comparație optică cu acidul L(+)*-lactic*

Derivați	Acid L(+)-lactic	(+)-Alanină	(—)-Alanină
Amida derivatului O- sau N-benzoilat	+120°	+70°	−70°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-benzoilat	+ 49°	+12°	−12°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-acetilat	− 76°	−74°	+74°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-*p*-toluen-sulfonat	−129°	−78°	+78°

3. *Metoda biochimică.* După cum s-a arătat în alt loc, culturile de *Penicillium glaucum* atacă numai unii izomeri optici din clasa hidroxi-acizilor lăsînd enantiomerii respectivi neschimbați. S-a constatat că toți enantiomerii atacați aparțin seriei D. Metoda poate fi deci folosită pentru a stabili apartenența unui hidroxi-acid în una din seriile sterice (dar ea trebuie aplicată cu prudență, căci bacteriile și mucegaiurile se adaptează uneori și enantiomerilor).

În natură se găsesc enzime (glicozidaze) care hidrolizează numai α-glicozide, iar altele numai β-glicozide. Această specificitate a enzimelor este de mare folos în stabilirea configurației anumitor zaharuri, după cum se va arăta mai departe (v. „Oligozaharide").

Sintezele enzimatice decurg de asemenea stereospecific. Țesuturile vii (ficat, rinichi) transformă reductiv acizii α-cetonici în α-hidroxi-acizi, iar în prezența amoniacului, în α-amino-acizi, de exemplu:

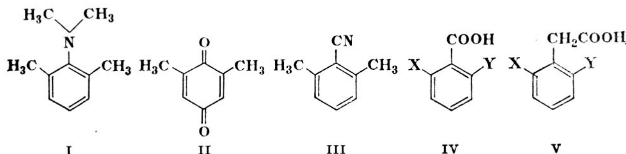


C. Efecte sterice în reacțiile chimice

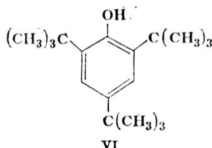
Unele grupe de atomi din moleculele reactanților, deși nu participă direct la reacțiile chimice, influențează mersul acestora fie prin *efecte electronice* (inductive sau de conjugare), fie prin *efecte sterice*. Primele au fost discutate înainte (p. 20 și 31). În ce privește efectele sterice se disting *împiedicări sterice*, provocate de ocuparea spațiului în jurul centrului de reacție de către substituenți inerți, *asistențe sterice* (sau *efecte de vecinătate*), datorite participării temporare a grupelor nereactive la reacție, și *efecte de conformație*, adică influențe exercitate asupra vitezei de reacție și asupra naturii produșilor, de pozițiile grupelor reactante determinate de conformația moleculei. Vom ilustra aceste efecte prin cîteva exemple.

Împiedicări sterice. 1. *Reacții împiedicate sau întîrziate ale grupelor funcționale la nucleul aromatic.* Spre deosebire de N-dimetilanilină, derivatul dimetilat în pozițiile *orto* al acestei amine (I) nu formează o sare cuaternară de amoniu, cu CH_3I (A. W. Hofmann, 1872). Derivații benzochinonei cu doi

metili în *orto* (II) formează numai o monoximă, iar cei tetrametilați nu formează oxime deloc (F. Kehrmann, 1888). Benzonitrilul *orto*-disubstituit III este neobișnuit de rezistent la hidroliză, iar acizii benzoici de tipul IV nu se pot esterifica la încălzire cu alcooli și un catalizator acid. Esterii acestor acizi (obținuți de ex. din sărurile lor de argint și CH_3I) se opun hidrolizei bazice. În schimb esterii acidului fenilacetic (V), substituiți în mod similar, se prepară și se saponifică normal (V. Meyer, 1894).

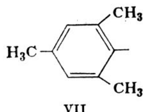


Anomaliile de acest fel au fost atribuite, chiar de către primii cercetători, grupelor de atomi nereactive care ocupă spațiul din jurul centrului de reacție, împiedicînd accesul liber al reactanților. Fenomenul a fost numit *împiedicare sterică*. Grupele de atomi vecine centrului de reacție produc o împiedicare sterică cu atît mai puternică cu cît sînt mai voluminoase. Astfel grupele CH_3, Cl, Br, I și NO_2 inhibă, în ordinea indicată, din ce în ce mai tare esterificarea și saponificarea acizilor și esterilor benzoici de tipul IV, în timp ce HO și F, avînd volume mai mici, sînt aproape fără influență.



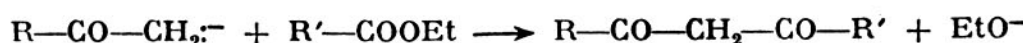
Grupa terțiar butil se caracterizează prin volumul ei foarte mare. Tri-*terț*-butilfenolul (VI) este atît de împiedicat steric încît nu se dizolvă în hidroxid de potasiu concentrat și nu dă reacția de culoare a fenolilor cu clorură ferică. Cu sodiu în soluție de amoniac lichid formează însă un fenoxid; de asemenea dă reacția Zerevitinov. Pe de altă parte, acest fenol dă naștere unui radical liber, deosebit de stabil, cu centrul radicalic la oxigen (v. vol. I).

2. *Împiedicări sterice în compuși conținînd restul mesitil.* O serie de reacții binecunoscute ale cetonelor aromatice sînt împiedicate steric prin două grupe metil în *orto*, cum este cazul în derivații mesitilului (R, în formulele de mai jos, este restul mesitil, VII). Astfel metil-mesitil-cetona nu adiționează compuși organo-magnezieni la grupa carbonil, spre a da alcooli terțiari. În schimb elimină un proton dînd un carbanion. Formarea acestuia se recunoaște prin condensarea sa cu esteri, o reacție în care funcționează ca o componentă metilenică (R. C. Fuson, 1939):





$$R{-}CO{-}CH_3 + C_6H_5MgBr \longrightarrow R{-}CO{-}CH_2{:}^- + C_6H_6 + BrMg^+$$



$$R{-}CO{-}CH_2{:}^- + R'{-}COOEt \longrightarrow R{-}CO{-}CH_2{-}CO{-}R' + EtO^-$$

Dimesitil-acetaldehida, $R_2CH-CHO$, formează un enol excepţional de stabil, alcoolul dimesitil-vinilic, $R_2C=CHOH$.

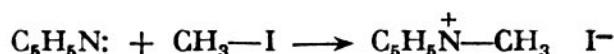
3. *Împiedicarea sterică, un efect cinetic.* Efectul de inhibare a reacţiilor prin grupe vecine se manifestă (în majoritatea cazurilor) printr-o scădere, mai mare sau mai mică, a vitezei de reacţie. Aceasta se evaluează din raportul dintre constanta de viteză, k_s, a compusului substituit şi constanta k_0 a compusului nesubstituit. (În cazul acesta este mai indicat să se vorbească de *întîrziere sterică* decît de împiedicare sterică.)

Următorii omologi ai acidului acetic se esterifică (în soluţie metanolică $1N$ de HCl, la 14,5°) cu atît mai încet cu cît numărul grupelor metil în poziţia α, faţă de carboxil, este mai mare (N. Menşutkin, 1880):

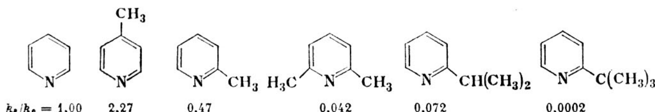


Esterii respectivi se saponifică cu atît mai încet cu cît acidul este mai substituit.

Piridina, o amină terţiară, formează cu iodura de metil o sare cuaternară de amoniu:

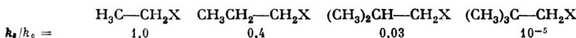


Introducerea de alchili în poziţia 2 a piridinei produce o întîrziere sterică a acestor reacţii, cu atît mai pronunţată cu cît sînt mai voluminoşi (H. C. Brown, 1956):



În poziţia 4, alchilii provoacă o accelerare a reacţiei, datorită efectului lor inductiv.

4. *Împiedicări sterice în reacţiile de substituţie nucleofilă.* În reacţiile cu mecanism SN2, ale halogenurilor de alchili primari, vitezele de reacţie scad progresiv cu numărul grupelor alchil din poziţia β. Următoarele viteze relative reprezintă valori medii (după date publicate de A. Streitwieser, 1956):



La trecerea de la etil la *n*-propil, viteza de reacţie scade relativ puţin, iar această încetinire este probabil datorită mai mult efectului $+I$ al grupei CH_3 marginale care inhibă mecanismul SN2 prin mărirea densităţii de electroni la centrul de reacţie. Scăderea mare a vitezei de reacţie la halogenurile de izobutil şi mai ales de neopentil (v. şi vol. I) nu poate avea decît o cauză sterică. Dintre cele trei grupe metil din poziţia β, ale grupei neopentil,

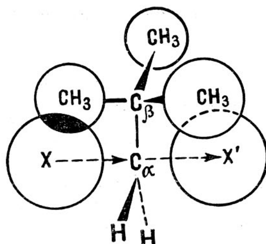
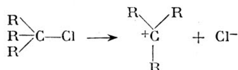


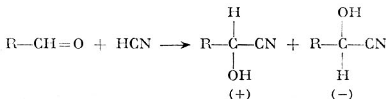
Fig. 9. Împiedicare sterică în starea de tranziție SN2 a atacului unui reactant X asupra unei halogenuri de neopentil, $(CH_3)_3C-CH_2X'$.

una se află întotdeauna în calea reactantului X ce atacă grupa CH_2X' pe la spate (fig. 9).

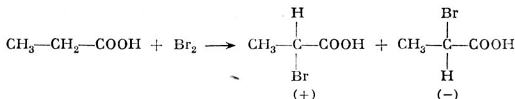
Introducerea de grupe metil în poziția α a unei halogenuri de alchil încetinește reacțiile cu mecanism SN2, accelerînd reacțiile SN1. Halogenurile de alchili terțiari reacționează practic numai după acest mecanism din urmă (v. exemple și date numerice, vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați"). Rezultatul acesta este atribuit, de obicei, efectului inductiv $+I$ (uneori și efectului de hiperconjugare) al grupelor metil, care stabilizează carbocationul. Examinarea modelelor moleculare arată însă că efectele sterice lucrează în același sens ca efectul electronic. Un atac pe la spate al unui reactant nucleofil, asupra unei halogenuri de alchil terțiar, ca de exemplu $(CH_3)_3C—Cl$, întîmpină o împiedicare sterică din partea celor trei grupe metil. De aceea o reacție SN2, în acest caz, presupune o deformare puternică a moleculei, deci o cheltuială mare de energie. Pe de altă parte, ionizarea halogenurii de alchil terțiar, care implică trecerea carbonului central de la configurația tetraedrică la configurația plană a carbocationului produce o decomprimare a celor trei grupe metil, stabilizînd carbocationul ($R=CH_3$):



Sinteze asimetrice. 1. Orice reacție care pornește de la molecule optic inactive și în care se creează un atom de carbon asimetric duce la un racemic. Astfel, într-o adiție cum este aceea a acidului cianhidric la o aldehidă, cele două cianhidrine enantiomere se formează în cantități egale:



Reacțiile de substituție duc de asemenea la racemici:



Cei doi enantiomeri avînd entalpii libere egale, stările de tranziție prin care ei se formează au entalpii libere de activare egale, așa că probabilitatea ca ei să se formeze este aceeași pentru amîndoi. Din materii prime optic inactive se obțin deci întotdeauna produși de reacție inactivi.

2. Dacă însă unul din reactanţi este optic activ (datorită unui carbon asimetric sau mai multora), iau naştere produşi de reacţie optic activi în cantităţi inegale. Un asemenea caz a fost observat de ex. la sinteza cianhidrinelor D(+)-manozei (E. Fischer, 1889):

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D(+)-Manoza} \end{array} \xrightarrow{HCN} \begin{array}{c} CN \\ | \\ \mathbf{H-C-OH} \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{mult} \end{array} + \begin{array}{c} CN \\ | \\ \mathbf{HO-C-H} \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{puţin} \end{array}$$

Cele două cianhidrine formate în această reacţie sînt diastereoizomere şi, în consecinţă, au entalpii libere de formare şi de activare inegale. Unul din izomeri ia deci naştere cu viteză mai mare, deci în proporţie mai mare decît celălalt. Un centru de asimetrie preexistent în moleculă favorizează una din configuraţiile noului centru de asimetrie creat, în detrimentul celeilalte configuraţii posibile. Fenomenul a fost numit *inducţie asimetrică.*

3. Dacă se creează într-un compus optic activ, cu ajutorul unei reacţii chimice, un al doilea centru de asimetrie, obţinîndu-se ca în exemplul de mai sus doi diastereoizomeri în proporţie inegală şi se elimină apoi centrul de asimetrie iniţial prin hidroliză sau prin vreun alt mijloc, produsul rezultat este optic activ; s-a realizat o *sinteză asimetrică.* Primele sinteze de acest fel au fost efectuate (de McKenzie, în 1904) pornindu-se de la esterul unui acid α-cetonic cu un alcool optic activ. Tratînd de exemplu fenilglioxilatul de (—)-mentil cu CH_3MgI, se obţine un amestec al celor doi esteri diastereoizomeri ai acidului atrolactic. La hidroliză se obţine, alături de (—)-mentol, un acid atrolactic puţin îmbogăţit în izomer levogir:

$$C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-COO\overset{*}{\underset{(-)}{R}} \xrightarrow{CH_3MgI} C_6H_5-\underset{(-)}{\overset{*}{C}}(CH_3)(OH)-COO\overset{*}{\underset{(-)}{R}} + C_6H_5-\underset{(+)}{\overset{*}{C}}(OH)(CH_3)-COO\overset{*}{\underset{(-)}{R}}$$

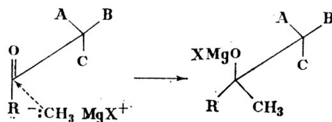
$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$\overset{*}{R} = \text{H}_3\text{C-ciclohexil (H, H) cu } -CH(CH_3)_2 \text{ şi H (mentil)}$$

$$(-)C_6H_5-\overset{*}{C}(CH_3)(OH)-COOH + (+)C_6H_5-\overset{*}{C}(OH)(CH_3)-COOH + (-)\overset{*}{R}OH$$

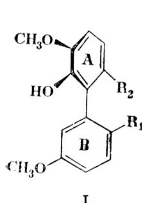
55 % 45 % 100 %

Sintezele asimetrice de acest tip au rămas timp de o jumătate de secol un mister al stereochimiei. Mecanismul lor a fost lămurit simultan şi independent de D. J. Cram (1951) şi de V. Prelog (1952). Formarea preferenţială a unuia din enantiomeri se datoreşte faptului că moleculele reactanţilor posedă anumite conformaţii favorizate steric. Dacă cei trei substituenţi A, B, şi C, ai atomului asimetric, au volume inegale, descrescînd în ordinea A > B > > C, una din feţele moleculei este mai împiedicată steric decît cealaltă. Atacul reactantului nucleofil ($CH_3:^-$) se va produce în proporţie mai mare pe acea faţă a moleculei unde se află substituenţii cu volumele cele mai mici, C şi B:

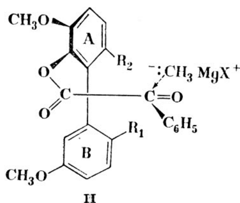


Cu ajutorul acestor reprezentări au putut fi interpretate mecanismele a numeroase sinteze stereospecifice şi au fost atribuite configuraţii corecte multor substanţe.

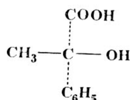
În sintezele asimetrice descrise mai sus, unul dintre enantiomeri apare în proporţie numai puţin mai mare decît celălalt. O dată cunoscut mecanismul steric al acestor reacţii, s-au putut alege astfel de reactanţi încît unul din enantiomeri să apară în produsul de reacţie în proporţie mult mai mare. În derivatul de bifenil I, poziţiile *orto* sînt ocupate de o grupă HO fenolică şi de doi substituenţi: $R_1 = CH{=}CH_2$ şi $R_2 = CH{=}CHC_6H_5$. Din cauza acestor substituenţi rotaţia liberă a celor două inele benzenice este suprimată şi compusul este scindabil în enantiomeri (vol. I, „Izomerie atropică"). Esterul II al unuia din enantiomeri (cel cu configuraţia absolută formulată mai jos) cu acid fenilglioxilic, tratat cu iodură de metil-magneziu şi apoi hidrolizat, duce la un acid (—)-atrolactic de 93% puritate optică. Atacul compusului magnezian se produce practic numai dinspre inelul A, spaţiul fiind ocupat în direcţia opusă de inelul B (J. A. Berson, 1957).



I

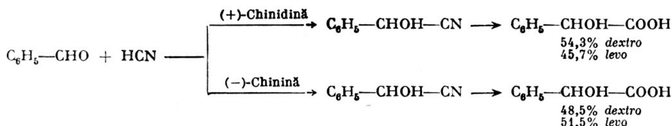


II

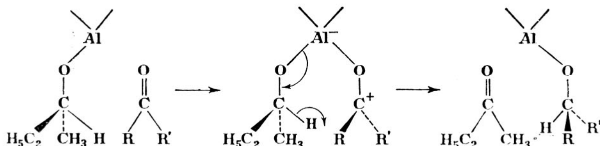


Acid (—)-atrolactic

4. Nu este necesar ca centrul de asimetrie preexistent care „induce“ sinteza asimetrică să se afle în unul din reactanţi. Este suficient să se utilizeze (cînd este posibil) un *catalizator optic activ*, de ex. la sinteza unei cianhidrine (G. Bredig, 1908):

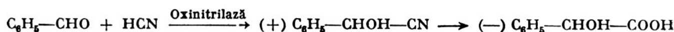


Dacă în reacţia Meerwein-Ponndorf-Verley (vol. I) se utilizează, pentru reducerea unei cetone, alcoxizi de aluminiu preparaţi din alcooli secundari optic activi, de ex. din (+)-2-butanol sau din (+)-3-metil-2-butanol, se obţin alcooli secundari optic activi. La reducerea metil-izohexil-cetonei, sinteza este asimetrică în proporţie de 22%. Un rezultat similar s-a obţinut şi la reducerea pinacolonei. Alcoolul secundar optic activ ce ia naştere în aceste reacţii are aceeaşi configuraţie ca a alcoolului reducător (Doering, 1950). În starea de tranziţie ciclică a acestor reacţii, cele două grupe R şi R′, mai voluminoase, se plasează, graţie rotaţiei libere în jurul legăturii C—O, în poziţii cît mai depărtate una de alta ($R = CH_3$; $R' = i\text{-}C_6H_{13}$):

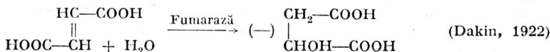


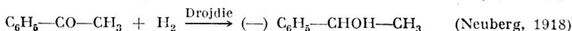
5. *Sinteze asimetrice biologice.* Cînd un organism viu sintetizează un compus cu molecule asimetrice, ia naştere, aproape fără excepţie, unul singur dintre enantiomerii sau diastereoizomerii posibili. Sintezele biologice sînt catalizate de enzime, adică de compuşi macromoleculari optic activi. Enzimele acţionează, fără îndoială, în mod asemănător cu catalizatorii optic activi menţionaţi mai sus, dar mult mai eficient. Graţie structurii lor macromoleculare, enzimele leagă temporar moleculele reactantului în aşa mod încît una din feţele lor este complet inaccesibilă celuilalt reactant.

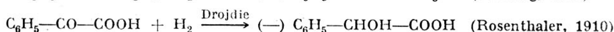
Se pot efectua sinteze biochimice *in vitro*, folosind enzime izolate, mai mult sau mai puţine pure, sau organe tocate mărunt. *Emulsina*, un amestec de enzime din sîmburii de migdale amare, conţine şi *oxinitrilază*, o enzimă care catalizează formarea nitrilului mandelic (L. Rosenthaler, 1908):

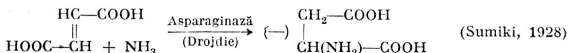


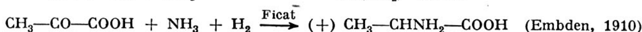
Alte cîteva sinteze asimetrice enzimatice sînt formulate mai jos:



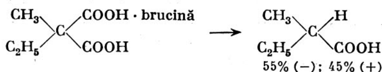








6. *Descompuneri asimetrice.* În prezență de reactanți sau catalizatori optic activi, cei doi enantiomeri ce compun un racemic pot reacționa cu viteze inegale. Astfel la decarboxilarea acidului metiletilmalonic, în prezența unei baze optic active levogire, brucina, se formează un acid α-metilbutiric conținînd enantiomerul levogir în exces de circa 10% față de cel dextrogir (W. Marckwald, 1904; J. Kenyon, 1952):



Printre descompunerile asimetrice se numără hidrolizele și alte reacții catalizate de enzime (v. de ex. „Dizaharidele", „Proteinele"). Scindarea biochimică a racemicilor (p. 135) fac parte din această clasă de reacții.

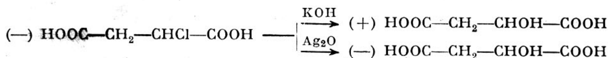
7. *Sinteze asimetrice absolute.* Dacă într-o reacție fotochimică, pornind de la materii prime optic inactive, se folosește *lumină circular polarizată*, este favorizată formarea unuia din enantiomeri (fenomenul acesta a fost prevăzut de van't Hoff, 1894). Prima reacție de acest fel observată a fost o descompunere fotochimică: dimetilamida acidului α-azidopropionic se transformă, sub acțiunea luminii ultraviolete *dextro*-circular polarizată, în produși nedefiniți, slab dextrogiri ($[\alpha]_D = +0{,}78°$); cu lumină *levo*-circular polarizată se obțin produși de descompunere levogiri ($[\alpha]_D = -1{,}0°$) (W. Kuhn, 1929).

Au fost realizate mai tîrziu și *sinteze asimetrice absolute*, cu randament optic tot atît de slab. De exemplu se formează (+)-tartrat de etil, în mic exces față de (—)-tartratul de etil, la oxidarea fumaratului de etil, sub acțiunea luminii *dextro*-circular polarizate (T. L. Davis, 1945). Rotația optică maximă observată a fost de numai +0,073°.

Experiențele de acest fel explică poate formarea primelor molecule optic active pe pămînt. Substanțele optic active produse de ființele vii provin exclusiv din sinteze asimetrice induse, așa cum s-a arătat mai sus.

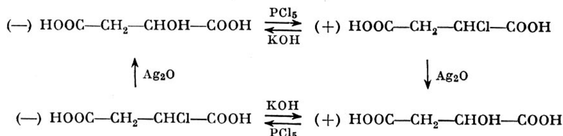
D. Stereochimia reacțiilor de substituție

Inversia configurației în substituția nucleofilă la carbonul saturat. 1. Acidul (—)-clorsuccinic tratat cu hidroxid de potasiu trece în acid (+)-malic; cu oxid umed de argint dă însă naștere acidului (—)-malic (P. Walden, 1895):



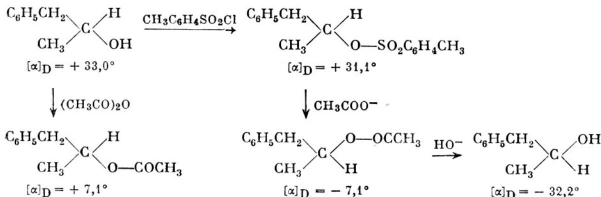
Este evident că în una din aceste reacții are loc o inversie a configurației atomului de carbon asimetric, o *inversie Walden.* În cealaltă reacție (fără a se putea preciza în care) configurația se conservă.

Prin două substituții succesive la carbonul asimetric, dintre care una comportă o inversie Walden, un compus optic activ poate fi transformat în enantiomerul său:



Primii cercetători ai acestui fenomen (Walden; E. Fischer; A. McKenzie, 1900—1930) au descoperit numeroase reacții însoțite de inversii Walden și au constatat o dependență a acestora de o serie de factori ca: natura reactantului (de ex. NaOH reacționează altfel decît Ag_2O; $SOCl_2$ altfel decît PCl_5), natura dizolvantului ($SOCl_2$ reacționează altfel în prezența piridinei decît în absența sa) și chiar temperatura. Teoria clasică nu era capabilă să explice și nici să prevadă producerea unei inversii a configurației, în cursul unei reacții de substituție.

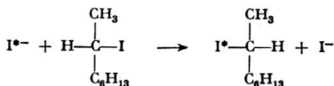
2. Inversia Walden a fost cercetată la început mai mult la compuși cu funcțiuni mixte (acizi halogenați și hidroxi-acizi). Prin studiul unor compuși cu o singură grupă funcțională, s-a lămurit un aspect important al acestui fenomen. S-a stabilit anume că *inversia configurației are loc numai în cursul unor reacții de substituție la carbonul asimetric.* Un exemplu îl constituie următoarele transformări ale 1-fenilpropan-2-olului (J. Kenyon și H. Phillips, 1923—1936):



Formarea acetaților din alcooli și anhidridă acetică decurge fără desfacerea unei legături la carbonul asimetric, la fel și hidroliza lor; la aceste reacții iau parte numai legături O—H sau legături acil-oxigen (v. vol. I, „Esterii acizilor organici"). Numai reacția dintre toluensulfonat și ionul de acetat afectează carbonul asimetric. Este deci probabil că numai în această

reacţia are loc inversarea configuraţiei. Remarcabil este faptul că în această reacţie se produce şi schimbarea sensului rotaţiei (puterea rotatorie păstrîndu-se însă neschimbată). Se poate conchide că, în multe cazuri (dar nu întotdeauna), schimbarea semnului rotaţiei, în urma unei reacţii de substituţie la carbonul asimetric, dovedeşte inversarea configuraţiei. Această concluzie a fost verificată, în mai multe cazuri, prin determinarea configuraţiilor relative ale reactanţilor şi produşilor, cu ajutorul metodelor descrise în capitolul precedent. Se pot astfel identifica exact reacţiile în care are sau nu are loc inversia configuraţiei sterice.

Informaţii preţioase s-au obţinut apoi din studiul racemizării iodurii de (+)-2-octil, sub acţiunea (aparent) catalitică a ionilor de iod, în soluţie etanolică. Reacţia este în realitate o substituţie a iodului prin iod, ceea ce s-a dovedit prin folosire de iod izotopic radioactiv (E. D. Hughes, 1935):



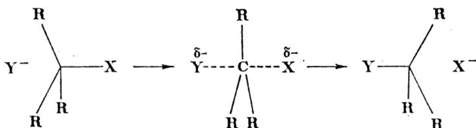
Reacţia are cinetică de ordinul II. Dacă la fiecare substituire a unui atom de iod cu un atom radioactiv se produce o inversie a configuraţiei, racemizarea va fi completă în momentul cînd jumătate din numărul de molecule de iodură de octil primitive au încorporat iod radioactiv. Viteza de reacţie a racemizării trebuie deci să fie de două ori mai mare decît viteza creşterii radioactivităţii în compusul organic. Experimental s-a găsit că raportul între viteza racemizării şi a reacţiei de schimb izotopic de iod este 1,93. Fiecare reacţie elementară bimoleculară de schimb de iod este deci însoţită de o inversie a configuraţiei.

Toate aceste cercetări duc la concluzia că inversia configuraţiei este un fenomen stereochimic general, strîns legat de substituţia nucleofilă la carbonul saturat.

3. *Stereochimia substituţiei nucleofile bimoleculare.* După cum se ştie, reacţiile de substituţie nucleofilă la carbonul saturat pot decurge fie după un mecanism bimolecular într-o singură etapă (SN2), fie după un mecanism unimolecular (SN1), comportînd o ionizare asistată de dizolvant, cu formarea lentă a unui carbocation care apoi reacţionează repede cu dizolvantul (vol. I).

Cercetări sistematice ample au arătat că, fără excepţie, *reacţiile cu mecanism SN2 decurg cu inversia configuraţiei* şi conservarea practic integrală a puterii rotatorii (adică fără racemizare) (Hughes şi Ingold, 1937). Potrivit teoriei stării de tranziţie, bazată pe mecanica cuantică, reacţia SN2 este o reacţie de trei centre (vol. I). Reactantul nucleofil, Y^-, atacă carbonul asimetric prin faţa tetraedrului opusă colţului de la care este expulzat unul din substituenţi, X^-. Ceilalţi trei substituenţi, R, sînt împinşi, întocmai ca o um-

brelă întoarsă de vînt, în poziții corespunzînd enantiomerului moleculei inițiale (M. Polanyi, 1932):



O asemenea inversare a configurației are loc în orice substituție nucleofilă bimoleculară, dar firește ea nu poate fi decelată decît la compuși optic activi. Cînd structura compusului organic nu permite un atac pe la spate al reactantului nucleofil, reacția SN2 nu are loc (v. de ex. bromtripticenul, vol. I).

4. *Stereochimia substituției nucleofile unimoleculare.* Dacă ionizarea: $abcCX \longrightarrow abcC^{+}X^{-}$, care constituie etapa lentă determinantă de viteză a mecanismului SN1, ar duce la un carbocation, $abcC^{+}$, liber, reacția ar fi însoțită de racemizare totală. Într-adevăr un asemenea ion, hibridizat sp^2 la atomul central, ar avea configurație plană și deci un atac al dizolvantului sau al reactantului nucleofil s-ar putea produce cu egală probabilitate pe ambele fețe ale sale.

Experiența verifică această prevedere, dar numai parțial: în toate solvolizele cu mecanism unimolecular (dovedit prin metodele cunoscute) are loc *racemizare*, uneori aproape completă, alte ori mai puțin avansată, după cum reiese din următoarele exemple caracteristice. Fracțiunea optic activă din produsul de reacție are *configurație inversată*[1].



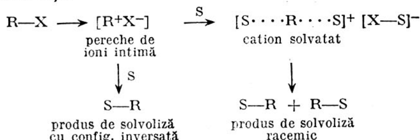
Comportarea aceasta se explică prin ipoteza (sprijinită și de alte fapte) că mecanismele SN1 și SN2 „pure" sînt *cazuri limită*, iar între aceste extreme există un intreg „spectru" de mecanisme, unele mai apropiate de mecanismul SN1, altele de SN2. Deosebirile mecanistice sînt determinate în primul rînd de structura reactanților (dar și de condițiile experimentale, în special de natura dizolvantului). Din exemplele prezentate mai sus reiese că racemizarea este mai avansată la solvoliza halogenurilor de alchil care dau carbocationi mai stabili (mecanismul cel mai apropiat de SN1). Mai rezultă că, într-un mod oarecare, atacul dizolvantului sau reactantului nucleofil se produce, măcar în parte, asupra feței tetraedrului opusă vîrfului de la care este expulzată o grupă X (căci numai așa poate avea loc inversia); prin ur-

[1] Este ușor de văzut că produsul unei reacții de acest tip în care s-a pierdut, de ex., 80% din activitatea optică inițială (s-a racemizat 80%), a suferit 60% inversie și 40% menținerea configurației.

mare grupa expulzată nu este complet despărțită de centrul cationic, în momentul cînd are loc acest atac.

În timp ce interpretarea de mai sus este acceptată unanim în liniile ei largi, prezentarea de detaliu diferă la diferiții autori competenți în materie. După Hughes și Ingold (1940) carbocationul este plan și simetric. Avînd o viață foarte scurtă, una din fețele sale este apărată sau „ecranată" de anionul X^-, în curs de a se depărta. Gradul de racemizare depinde de intervalul de timp care se scurge între ionizarea $RX \rightarrow R^+X^-$ și reacția cationului R^+ cu dizolvantul. Dacă acest timp este scurt (adică R^+ este nestabil, deci reactiv), X^- se află încă în apropiere de R^+, pe care îl ecranează puternic, pe una din fețe; racemizarea este mai puțin avansată. Cu cît R^+ are o viață mai lungă, crește probabilitatea ca R^+ să reacționeze pe ambele fețe ale sale.

O altă teorie (Winstein, 1951) menține principiul fundamental al mecanismului SN1 (un carbocation ca intermediar), dar nu folosește noțiunile de ecranare și de durată a vieții ionului pozitiv, ambele imperfect definite. Teoria aceasta admite formarea inițială a unei *perechi de ioni intime*, într-o cușcă de molecule de dizolvant. Perechea de ioni se poate transforma, prin acțiunea dizolvantului S, într-o pereche de ioni solvatați. Cationul perechii de ioni intime poate reacționa numai la una din fețele sale, în timp ce cationul solvatat reacționează, cu egală probabilitate, la ambele fețe:

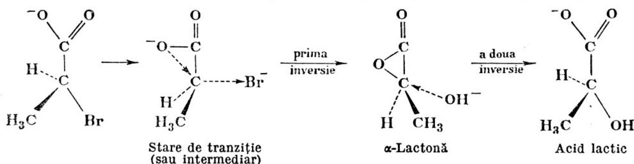


Pe un principiu diferit se sprijină teoria lui Doering (1953) care admite un intermediar similar stării de tranziție a reacției SN2. În acest intermediar, S și X sînt legate covalent, dar inegal, de centrul de reacție din R, de ex. ca în $S\cdots R^+\cdots X^-$. Cînd reacția progresează se formează fie un compus optic activ inversat, S—R, fie un ion solvatat complet, $S\cdots R^+\cdots S$, care dă apoi un racemic.

5. *Substituții nucleofile unimoleculare cu conservarea configurației* se produc rar. Un asemenea caz este întîlnit la acizii α-halogenați, cum este acidul α-brompropionic. Cercetarea sistematică a arătat că acest acid își conservă configurația numai în reacții decurgînd în condiții strict delimitate, anume atunci cînd hidroliza este efectuată în soluție slab bazică (adică grupa carboxil este ionizată, COO^-) și cinetica este de ordinul I (mecanismul de reacție este SN1). Într-un mediu slab acid (grupa COOH neionizată) are loc hidroliză cu mecanism SN1 „normală", decurgînd cu inversie și racemizare parțială; într-un mediu puternic bazic, hidroliza are loc cu mecanism SN2 și inversie totală. Tot cu inversie totală reacționează și esterii, respectiv amidele acestor acizi, căci grupele COOR și $CONH_2$, atrăgătoare de electroni, favorizează mecanismul SN2 și inhibă mecanismul SN1 (Hughes și Ingold, 1937).

Se mai conservă configurația, la hidroliza acizilor α-halogenați cu oxid de argint în suspensie apoasă (reacție heterogenă). Acest oxid este bazic și afară de aceasta ionul de argint favorizează, în modul cunoscut, eliminarea ionului de brom (cu care dă AgBr insolubilă; v. vol. I). O reacție de acest tip este hidroliza acidului clorsuccinic cu oxid de argint, prima reacție „anormală" descoperită de Walden (v. p. 142) (dar considerată, de teoria veche, ca singura „normală").

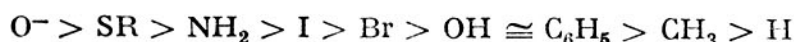
Conservarea configurației, în reacțiile de acest fel, este datorită unui *efect de vecinătate* al grupei COO^-. Mecanismul este, cu mare probabilitate, următorul: prin atac nucleofil intramolecular al grupei COO^- asupra atomului asimetric, se formează o α-lactonă, cu configurație inversată. Un al doilea atac nucleofil al unei molecule de apă deschide inelul lactonic cu o nouă inversie, care restaurează configurația inițială (S. Winstein, 1939):



α-Lactonele nu pot fi izolate, nefiind stabile. Se cunosc însă β-lactone, care se hidrolizează prin ruperea alchil-oxigen, așa cum cere mecanismul de mai sus. După cum se vede, conservarea configurației este numai aparentă; orice substituție nucleofilă decurge cu inversia configurației.

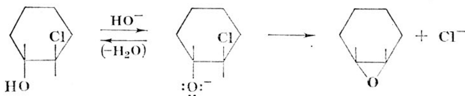
Efecte de vecinătate. Cînd în vecinătatea unui carbon cationic se află un atom cu electroni neparticipanți, acesta poate interveni în mersul reacției prin formarea unei legături intramoleculare (adică a unui ciclu). Fenomenul este numit *efect de grupă vecină* sau, mai scurt, *efect de vecinătate*. Uneori compușii ciclici rezultați sînt stabili și pot fi izolați; în multe alte cazuri acești intermediari nu sînt izolabili, dar apariția lor se manifestă prin accelerarea considerabilă a reacției în comparație cu reacții analoage ale unor molecule fără grupe vecine *(asistență anchimerică)*, sau prin impunerea unui anumit mers stereospecific al reacției (atunci cînd configurația moleculei permite decelarea unui asemenea efect). Efectele de vecinătate sînt frecvente, iar unele sînt de mult cunoscute. Cercetarea lor sistematică este datorită în special lui P. D. Bartlett, S. Winstein, D. J. Cram, J. D. Roberts, R. Huisgen și alții.

Prin măsurători comparative de viteze de reacție s-a stabilit următoarea succesiune a eficacității efectului de vecinătate, la diferiți atomi cu electroni neparticipanți, capabili de un atac nucleofil intramolecular:

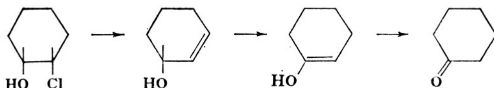


$$O^- > SR > NH_2 > I > Br > OH \cong C_6H_5 > CH_3 > H$$

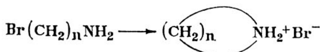
1. *Reacții, prin efecte de vecinătate, ducînd la produși stabili.* *trans*-Ciclohexen-clorhidrina tratată cu baze tari dă ciclohexen-oxid. Reacția decurge prin atacul nucleofil, pe la spate, al oxigenului anionic asupra carbonului vecin de care este legat clorul. Acesta se elimină ca anion (P. D. Bartlett, 1935):



cis-Ciclohexen-clorhidrina nu reacţionează în condiţii similare. În acest caz reacţia este inhibată de imposibilitatea atacului pe la spate al oxigenului anionic asupra carbonului vecin. În condiţii de reacţie mai energice se elimină HCl (cu H de la o grupă CH_2 vecină) şi migrează intramolecular un ion de hidrură, obţinîndu-se ciclohexanonă cu randament mic (v. şi p. 85):



Uşurinţa cu care decurg reacţiile de ciclizare, de tipul observat la *trans*-ciclohexen-clorhidrină, variază mult cu distanţa în catenă între grupa donoare de electroni şi halogenul. Ca exemplu vom menţiona (după date mai vechi, colectate de E. L. Eliel, 1956) reacţiile de alchilare intramoleculară ale ω-brom-aminelor primare, ducînd la amine secundare:



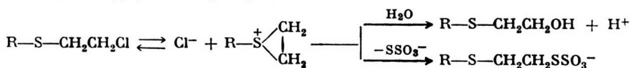
Atomi în ciclu (n + 1):	3	4	5	6	7	10	14, 15, 16
k **(relativ):**	0,07	0,0001	60	1,0	0,002	cca.10^{-10}	cca.10^{-6}

După cum se vede, sînt favorizate ciclurile de 5 şi de 6 atomi, iar cele de 10 atomi se formează cel mai greu. Dintre ciclurile mici, cel de 3 atomi se formează considerabil mai uşor decît cel de 4 atomi.

2. *Efecte de vecinătate ale sulfului.* β,β'-Diclordietil-sulfura (iperita), $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2Cl$, suferă extrem de uşor hidroliză. Cinetica acestei reacţii este de ordinul I, adică este independentă de concentraţia bazei adăugate (spre deosebire de reacţiile obişnuite ale halogenurilor de alchil primare, care sînt de ordinul II, viteza de reacţie fiind proporţională cu concentraţia bazei). Viteza de reacţie este mult mai mare decît a reacţiilor altor cloruri de alchil de tipul RCH_2CH_2Cl. În cursul hidrolizei iperitei, viteza de reacţie (măsurată prin determinări de ioni Cl^- sau prin conductibilitate) scade pe măsură ce creşte concentraţia de Cl^-, aşa cum este de prevăzut în cazul unei reacţii reversibile. Dacă reacţia aceasta are loc în prezenţa ionului de tiosulfat, acest ion reacţionează cantitativ (substituindu-se în locul clorului), dar viteza de reacţie este aceeaşi ca în absenţa sa.

O asemenea comportare dovedeşte apariţia unui intermediar relativ stabil. Acesta nu poate fi un simplu carbocation, $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2^+$, fiindcă, pe de o parte cationii de alchil primari nu sînt stabili (halogenurile de alchil primare reacţionează după mecanismul SN2), pe de altă parte, un asemenea cation ar reacţiona de preferinţă cu dizolvantul şi nu cu un ion străin, cum este ionul de tiosulfat. Un intermediar capabil să facă această discriminare trebuie să aibă o viaţă relativ lungă. Faptele sînt cel mai bine explicate de apariţia intermediară a unui ion de sulfoniu ciclic. Ionizarea clorului este

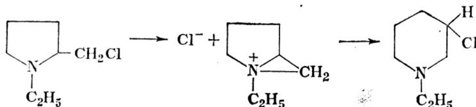
asistată anchimeric de atacul nucleofil intramolecular al atomului de sulf (Bartlett, 1949), ($R = CH_2CH_2Cl$):



Iperita reacționează la fel cu alți reactanți nucleofili, de exemplu cu grupele NH_2 din proteine. Aceasta explică acțiunea toxică puternică a acestei substanțe asupra organismului.

3. *Efecte de vecinătate ale azotului.* Compușii analogi iperitei, dar conținînd azot în loc de sulf, reacționează în mod similar. De exemplu diclor-dietil-metil-amina, $CH_3N(CH_2CH_2Cl)_2$, produce pe piele vezicații similare cu ale iperitei, dar mai slabe. Compusul acesta și alții asemănători sînt utilizați ca medicamente în unele forme de cancer, deoarece reacționează cu proteinele tumorilor canceroase puțin mai repede decît cu proteinele normale ale organismului.

O curioasă lărgire de ciclu a N-etil-2-clormetil-pirolidonei se datorește efectului de vecinătate al azotului (R. C. Fuson, 1948):

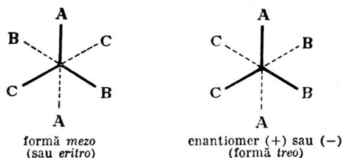


4. *Efecte de vecinătate ale halogenilor, ale legăturii* C=C *și ale grupelor alchil și aril.* Atomii de halogen, în special iodul și bromul, exercită asupra carbonului cationic vecin, în reacțiile de solvoliză, efecte de vecinătate asemănătoare celor descrise mai sus. Aceste efecte sînt analoage celor observate în reacțiile de adiție ale halogenilor la dubla legătură (v. p. 157).

Perechea de electroni π, ai unei duble legături C=C, poate suplini nevoia de electroni a unui centru carbocationic vecin, în același mod ca o pereche de electroni neparticipanți de la un heteroatom. Prin aceasta cationul este stabilizat, formîndu-se, după caz, un *ion homoalilic* sau o altă formă de *ion neclasic* (v. vol. I, „Transpoziții moleculare"). S-a arătat (în locul citat mai sus) că grupele alchil și aril, de ex. CH_3 sau C_6H_5, pot de asemenea stabiliza anumiți carbocationi într-una din conformațiile posibile, respectiv pot accelera unele reacții de solvoliză.

Efecte de conformație. Este cunoscut faptul că moleculele cu structura generală abcC—Cdef adoptă, grație rotației libere din jurul legăturii C—C (puțin restrînsă de slabe bariere de energie), anumite conformații mai stabile decît altele (vol. I). Așa de exemplu, la diastereoizomerii aciclici posedînd doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică (cum sînt acizii tartrici), formele *mezo* au o entalpie liberă de formare mai mică (mai negativă) și sînt deci mai stabile decît formele optic active (sau decît racemicul respectiv). Dacă se notează substituenții atomilor asimetrici, în ordinea volumelor descrescînde, cu $A > B > C$, atunci substituenții cei mai voluminoși

tind să se orienteze în poziţii *anti*-intercalate, ceilalţi substituenţi fiind constrînşi să adopte una din următoarele conformaţii:

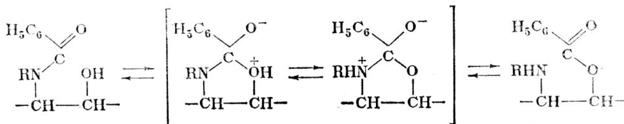


formă *mezo* (sau *eritro*) — enantiomer (+) sau (−) (formă *treo*)

Formele *mezo*, cu cîte un substituent de volum mic şi unul mijlociu (C şi B) în poziţii *sin*-intercalate, sînt mai puţin comprimate steric, şi deci mai stabile, decît enantiomerii cu doi substituenţi de volum mijlociu (B şi B) în aceste poziţii. Asemenea consideraţii se aplică şi la diastereoizomerii *eritro* şi *treo*[1], dacă substituenţii corespunzători de la cei doi atomi asimetrici nu diferă prea mult prin volumele lor; ele sînt valabile numai în cazul cînd, între substituenţii de la atomii vecini, nu se produc şi interacţiuni de altă natură decît cele depinzînd numai de volum, de ex. atracţii sau respingeri între grupe cu sarcini electrice, legături de hidrogen etc.

De multe ori doi diastereoizomeri, în condiţii similare, reacţionează în mod diferit. Comportarea aceasta se poate explica, de obicei, admiţînd că moleculele fiecăruia dintre diastereoizomeri (sau majoritatea lor) adoptă conformaţia cea mai stabilă, în sensul indicat mai sus.

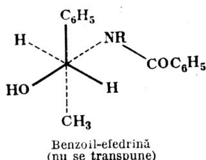
1. *Transpoziţia benzoil-pseudoefedrinei.* Amino-alcoolul cu formula $C_6H_5CH(OH)CH(NHCH_3)CH_3$ posedă doi atomi de carbon asimetrici şi apare deci în forma a doi enantiomeri *eritro*, numiţi (+)- şi (—)-*efedrine* şi doi enantiomeri *treo*, numiţi (+)- şi (—)-*pseudoefedrine* (v. formulele la „Efedrină“). (±)-N-Benzoil-pseudoefedrina suferă cu HCl alcoolic o transpoziţie în (±)-O-benzoil-pseudoefedrină; sub acţiunea bazelor are loc migrarea inversă (G. Fodor şi V. Bruckner, 1949). Reacţia decurge, fără îndoială, printr-un intermediar ciclic (în efedrine, $R = CH_3$; în norefedrine, $R = H$):



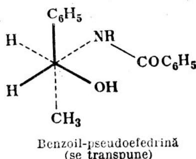
(±)-N-Benzoil-efedrina nu se transpune în aceste condiţii. Cum grupele cele mai voluminoase din aceste molecule sînt fenilul şi metilul, con-

[1] Numirile *treo* şi *eritro* (derivînd de la monozaharidele cu patru atomi de carbon, *treoza* şi *eritroza*) se aplică la diastereoizomerii cu doi atomi asimetrici. Dacă în formula de configuraţie, *în poziţia eclipsată* (sau în formula de proiecţie) grupele similare (A cu A, B cu B etc.) sînt vecine, izomerul respectiv se numeşte *eritro*, dacă aceste grupe ocupă poziţii opuse, izomerul se numeşte *treo*. La compuşii cu doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică, cum sînt acizii tartrici, forma *mezo* este un caz particular al formei *eritro*, iar forma racemică (±) al formei *treo*.

formațiile cele mai stabile ale benzoil-efedrinei și ale benzoil-pseudo-efedrinei sînt:



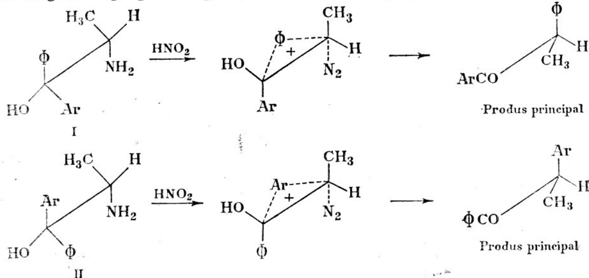
Benzoil-efedrină
(nu se transpune)



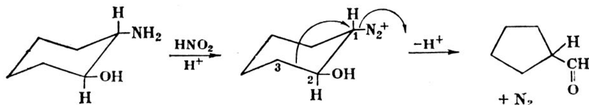
Benzoil-pseudoefedrină
(se transpune)

Se numește *factor steric* efectul asupra mersului reacției produs de grupe de atomi, prin cerințele lor conformaționale, fără ca aceste grupe să participe la reacție. Un exemplu este efectul grupei C_6H_5 în reacția de mai sus a benzoil-pseudoefedrinei. Se numește *factor stereoelectronic* intervenția în mersul reacției, prin cerințele lor conformaționale, a însăși grupelor reactive. Un asemenea efect este, de exemplu, atacul pe la spate al reactantului nucleofil, în starea de tranziție a reacției SN2 (p. 138). Un alt exemplu de efect stereoelectronic apare în solvoliza tosilaților 3-fenil-2-butanolilor diastereoizomeri, în care configurația este conservată datorită participării unei grupe fenil la starea de tranziție (v. vol. I, „Transpoziții moleculare").

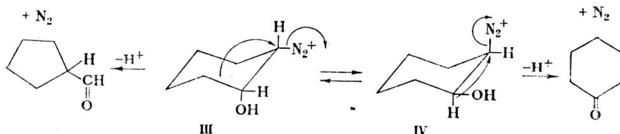
2. La desaminarea cu acid azotos a unor amino-alcooli cu două grupe aril diferite, $ArAr'C(OH)CH(NH_2)CH_3$, ar fi de așteptat ca, grație rotației libere în jurul legăturii C—C centrale, fiecare din cele două grupe aril să ajungă într-o poziție favorabilă migrării. Experiența arată însă că, la desaminarea diastereoizomerilor formulați mai jos, unul din produșii de transpoziție posibili se formează în proporție mult mai mare decît celălalt. Aceasta dovedește că una din conformații este favorizată și anume aceea în care H de la C_α este intercalat între grupa fenil (Φ) și grupa Ar de la C_β ($\Phi = C_6H_5$; Ar = α-naftil, *p*-anisil, *p*-tolil sau *p*-clorfenil; D.Y. Curtin, 1950; v. și vol. I). În consecință, în I migrează grupa fenil, iar în II migrează grupa aril; în ambele cazuri migrează grupa din poziția *anti* față de grupa N_2 care se elimină:



3. Desaminarea cu acid azotos a *trans*-2-aminociclohexanolului (HO şi NH_2 ambele ecuatoriale) este însoţită de o transpoziţie a legăturii $C^2—C^3$ din inel. Această transpoziţie este de fapt un atac pe la spate asupra atomului de carbon, C^1, de la care se elimină azotul. Rezultatul este o îngustare a inelului:



În izomerul *cis*, grupa diazo (care se elimină) poate adopta fie conformaţie ecuatorială (III), fie axială (IV). Cum cerinţele conformaţionale ale grupelor N_2^+ şi OH nu sînt prea deosebite, ambii conformeri sînt în echilibru (v. vol. I) şi fiecare reacţionează independent, dînd produşi de reacţie deosebiţi. În ionul III (HO-*a*; N_2^+-*e*) situaţia este aceeaşi ca la diastereoizomerul *trans* (atac pe la spate al unei legături din inel); are loc o îngustare a ciclului. În ionul IV (HO-*e*; N_2^+-*a*) hidrogenul axial de la C^2 se află în poziţia cea mai favorabilă pentru a migra (împreună cu electronii de legătură) prin atac pe la spate asupra grupei expulzate; se formează ciclohexanonă (D. Y. Curtin, 1950; G. E. McCasland, 1951).



Nu întotdeauna conformaţii diferite ale reactanţilor conduc la transpoziţii moleculare dirijate diferit; efectul de vecinătate se manifestă uneori numai prin variaţii mari ale vitezei de reacţie.

E. Efecte sterice în reacţii de adiţie şi de eliminare

Interconversia izomerilor geometrici. 1. *Izomerizarea termică.* În majoritatea cazurilor, dar nicidecum în toate, izomerii *trans* au entalpii libere de formare mai mici (mai negative) decît izomerii *cis* şi deci sînt termodinamic mai stabili decît aceştia (vol. I, „Termodinamica reacţiilor organice"). Izomerii nestabili, de obicei *cis*, există numai datorită inerţiei legăturilor lor chimice, adică a faptului că viteza reacţiei de transformare în izomerul stabil este foarte mică.

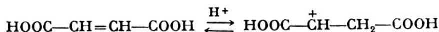
Interconversia izomerilor *cis-trans* poate avea loc spontan (termic) sau catalitic. Astfel trecerea spontană a *cis*-azobenzenului în *trans*-azobenzen

este fără îndoială o izomerizare termică, la fel poate și izomerizările *cis*-stilbenului și a *cis*-cinamatului de metil, în formele *trans* respective. Izomerizarea acidului maleic în acid fumaric (care are loc încet pe la 130°) și a acidului *cis*-cinamic în acid *trans*-cinamic, la distilare, ar putea fi însă reacții catalizate de aciditatea proprie a substanțelor.

Izomerizarea *cis* ⟶ *trans* comportă o decuplare a electronilor π ai dublei legături, printr-un mecanism oarecare, o rotire în jurul legăturii simple ce ia astfel naștere și o refacere a dublei legături. După unele reprezentări simpliste, decuplarea electronilor π ai unei duble legături ar necesita circa 65 kcal/mol (vol. I). Energia de activare a reacției de izomerizare *cis* ⟶ *trans* trebuie să fie la fel de mare sau mai mare. La izomerizarea *cis* ⟶ *trans* a stilbenului s-a găsit o energie de activare de 43 kcal/mol. Aceasta arată că nucleele benzenice nu intervin decît puțin în acest proces. La izomerizarea maleatului de metil în fumarat de metil, energia de activare este însă de numai 26,5 kcal/mol. Este posibil ca aici să intervină cu o pondere mai mare structura cu sarcini despărțite:



Izomerizarea acidului maleic în acid fumaric necesită o energie de activare de numai 15,8 kcal/mol. Grupa COOH avînd o tendință spre conjugare mai slabă decît grupa $COOCH_3$, pare plauzibilă o cataliză acidă, ducînd reversibil la cationi în care are loc rotația liberă:

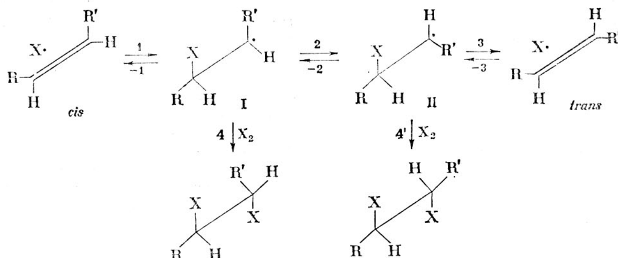


2. *Izomerizarea cis ⟶ trans catalizată.* Izomerizarea *cis* ⟶ *trans* a compușilor olefinici poate fi catalizată de acizi (v. mai sus), de baze (de ex. de unele amine secundare), de metale alcaline ca Na sau Li, de atomi liberi (brom și iod) și de unii compuși cu caracter radicalic (NO).

Astfel *cis*-stilbenul, în contact cu sodiu metalic, trece în *trans*-stilben, fără ca sodiul să sufere vreo transformare vizibilă. Este probabil că se produce, pe suprafața metalului, transferul unui electron de la metal la dubla legătură, ducînd la un anion-radical de tipul discutat în alt loc (vol. I, „Compuși organo-metalici"). În acest anion-radical, dubla legătură fiind deschisă temporar, se produce o rotație conducînd la conformația stabilă, care regenerează dubla legătură restituind metalului electronul acceptat. Catalizatorii de hidrogenare (Ni, Pt) produc de multe ori o izomerizare *cis* ⟶ *trans* similară, probabil după același mecanism.

Cel mai bine a fost studiată izomerizarea *cis* ⟶ *trans* catalizată de urme de brom sau iod. Reacția are loc sub influența luminii de lungime de undă mare (vizibilă). Aceasta disociază moleculele halogenilor în atomi liberi, care se leagă de unul din atomii dublei legături (nu este necesar ca lumina să fie absorbită de dubla legătură care se izomerizează). Radicalul liber halogenat I poate suferi trei transformări, notate mai jos cu —**1**, **2** și **4**. Cu cît concentrația de halogen este mai mică, reacția **4** va fi mai lentă și deci

reacţia **2** urmată de **3** va avea loc mai complet. Radicalul liber II reacţionează cu o moleculă de halogen la fel ca I (reacţia **4'**):



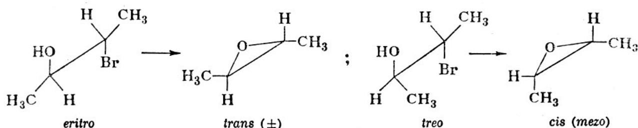
Unul din numeroasele exemple cunoscute este izomerizarea acidului *cis*-cinamic la acid *trans*-cinamic ($R = C_6H_5$; $R' = COOH$) sub acţiunea urmelor de brom şi a luminii.

Corectitudinea acestui mecanism a fost verificată efectuîndu-se izomerizarea *cis*-diiodetenei, ICH=CHI, cu un izotop de iod radioactiv (I_2*). În acest caz, R, R' şi X fiind identici, reacţia **—1** din schema de mai sus duce parţial la ICH=CHI* (schimb de iod) şi viteza acestei reacţii elementare poate fi măsurată (prin determinarea creşterii radioactivităţii diiodetenei) independent de viteza izomerizării *cis* ⟶ *trans*. S-a găsit că reacţia de schimb izotopic decurge mult mai repede decît izomerizarea *cis* ⟶ *trans*, ceea ce denotă că reacţia **2**, adică rotaţia liberă în radical, necesită o energie de activare suplimentară (de 4 kcal/mol) A. Noyes, 1945).

3. *Izomerizarea fotochimică trans* ⟶ *cis*. Este binecunoscut faptul că izomerii stabili pot fi transformaţi în izomeri nestabili prin absorbţie de lumină ultravioletă (v. de ex. vol. I, „Acizii nesaturaţi"). De obicei transformarea nu este cantitativă, ci se obţine un amestec în care izomerul nestabil (*cis*) apare în cantităţi variabile. Se vorbeşte de un echilibru *cis-trans* fotochimic. Fenomenul a fost explicat astfel (G.N. Lewis, 1940). Prin absorbţia unei cuante de energie, molecula este înălţată la un nivel energetic care întrece mult energia de activare a reacţiei de interconversie *cis-trans*. Energia electronică acumulată în molecula excitată, în caz că nu este pierdută tot ca energie radiantă (fluorescenţă), dă naştere unor vibraţii şi rotaţii în legăturile moleculei, între altele şi unei rotaţii din forma *trans* în *cis*. În starea excitată, bogată în energie, molecula dăinuieşte un timp mai lung în forma corespunzînd izomerului *cis*, decît în aceea a izomerului *trans*. Comportarea aceasta este comparabilă cu a unui pendul care se află, în majoritatea timpului, în poziţii apropiate de sfîrşitul unei oscilaţii, adică în poziţiile de energie potenţială maximă, fiindcă în aceste poziţii energia cinetică este minimă. Cînd, prin pierdere de energie, molecula revine la starea fundamentală, este mai probabil ca ea să adopte configuraţia în care se află majoritatea timpului, şi aceasta este configuraţia *cis*.

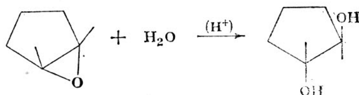
Stereochimia formării şi deschiderii inelului epoxidic. 1. S-a arătat mai sus că formarea epoxizilor din halohidrine, sub acţiunea bazelor, comportă un atac pe la spate al oxigenului anionic asupra carbonului vecin de la care se îndepărtează halogenul. Din cauza aceasta, numai *trans*-ciclohexenclorhidrina poate forma un epoxid (v. p. 147). Halohidrinele diastereoizomere aciclice pot exista în două forme, *eritro* şi *treo*. Fireşte ambele dau epoxizi.

Fiecare diastereoizomer dă însă naştere unui epoxid diferit, căci în fiecare caz reacţionează conformaţia cea mai favorabilă unui atac pe la spate. Un exemplu este reacţia 3-brom-2-butanolilor cu hidroxizi alcalini (Winstein, 1939). La închiderea inelului epoxidic se produce o inversie a configuraţiei la unul din atomii asimetrici.

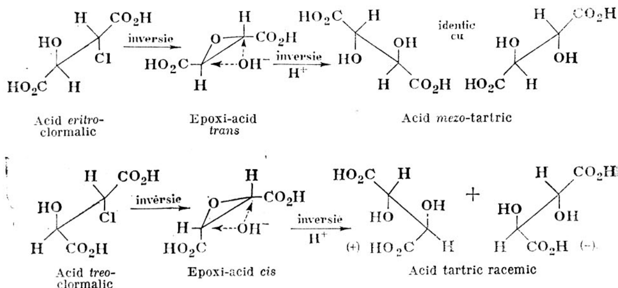


O reacţie în care, dintr-un stereoizomer dat, ia naştere numai sau predominant unul din produşii stereoizomeri posibili este numită o *reacţie stereospecifică.*

2. Deschiderea inelului epoxidic, prin atacul unui reactant nucleofil, are loc cu *inversia configuraţiei.* Din oxidul de ciclopentenă se obţine *trans*-1,2-ciclopentandiolul (diastereoizomerul scindabil în enantiomeri) (J. Böeseken, 1920):

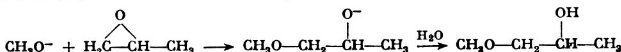


La epoxizii simetrici, atacul reactantului nucleofil are loc cu egală probabilitate la ambii atomi de carbon ai inelului. Astfel din epoxidul *trans* al acidului fumaric se formează diastereoizomerul *mezo*, iar din epoxidul *cis* al acidului maleic ia naştere un racemic (R. Kuhn, 1925):



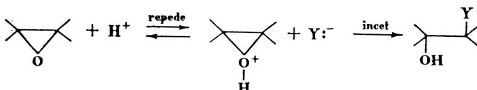
Pentru a ajunge de la o clorhidrină la un diol se produc, după cum se vede, două inversii consecutive ale configurației. Aceasta explică menținerea configurației în aparență neschimbată.

Epoxizii reacționează cu reactanți nucleofili atît în cataliză acidă cît și bazică. Epoxizii substituiți nesimetric sînt atacați de reactanții puternic nucleofili la carbonul cel mai puțin substituit, asemănîndu-se în aceasta cu mecanismul SN2 obișnuit. Ca exemplu menționăm reacția propilen-oxidului cu metoxid de sodiu, în care ia naștere un monoeter al propilenglicolului cu grupa OH la carbonul secundar:



Hidrolizele celor doi acizi epoxi-succinici, formulați mai sus, au loc după acest mecanism.

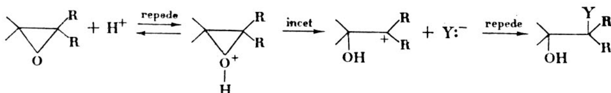
În cataliză acidă se formează întîi, în echilibru rapid, un ion de oxoniu prin fixarea unui proton la oxigen. Acesta poate reacționa cu un reactant nucleofil sau o moleculă de dizolvant Y, în reacție bimoleculară lentă, cu inversia configurației:



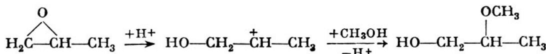
Un asemenea mecanism are loc în reacțiile etilen-oxidului cu HCl sau HBr ($Y^- = Cl^-$ sau Br^-). Aceste reacții prezintă o cinetică de ordinul III (Brönsted):

$$v = k_3\ [\text{epoxid}]\ [H^+]\ [Y^-]$$

Pe de altă parte, la epoxizii cu un carbon secundar sau terțiar, ionul de oxoniu poate da naștere unui carbocation:



Așa se explică faptul că propilen-oxidul dă cu metanolul, în cataliză acidă, predominant, monoeterul propilenglicolului izomer cu cel obținut în mediu bazic (v. mai sus):

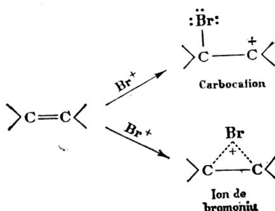


Adiția *trans* la dubla legătură C=C. Adiția la dubla legătură a reactanților electrofili obișnuiți decurge, cu unele excepții (v. mai departe), stereospecific *trans*. Astfel, adiția bromului la acidul maleic dă acid (±)-2,3-dibromsuccinic (cu peste 80% randament), în timp ce acidul fumaric dă, în aceleași condiții, acid *mezo*-2,3-dibromsuccinic (B. Holmberg; A. McKenzie; 1911). Adiția bromului la cele două *cis*- și *trans*-2-butene duce la doi diastereoizomeri similari (H. J. Lucas, 1929).

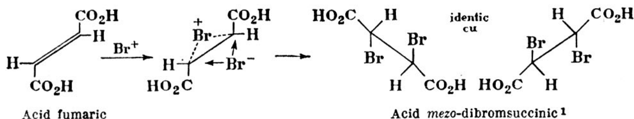
S-a mai observat adiție *trans* la reacțiile compușilor nesaturați cu halogeni în prezența apei (adiție solvolitică ducînd la halohidrine), cu hidracizii (de ex. cu DCl), cu apa în cataliză acidă, cu formadehida (reacția Prins) etc.

Adiția *trans* este deci mecanismul normal al reacțiilor de adiție electrofilă la dubla legătură C=C.

Pentru a explica mecanismul adiției *trans* a fost nevoie să se recurgă la reprezentări teoretice speciale. Dacă atacul reactantului electrofil, de exemplu al moleculei Br_2, s-ar produce pe o singură parte a planului dublei legături, ar avea loc o adiție *cis*. Dacă intermediarul ar fi un carbocation deschis și plan, cum este cel formulat mai jos, acesta ar fi atacabil cu egală probabilitate de ambele părți; s-ar obține un amestec al celor doi diastereoizomeri. Faptul că izomerii *cis* și *trans* ai alchenelor dau diastereoizomeri diferiți dovedește apariția unui intermediar care conservă configurația sterică inițială. Prin analogie cu comportarea epoxizilor, s-a admis că acest intermediar este *ciclic*. Pentru adiția halogenilor s-a propus ca intermediar un *ion de haloniu* (ion de *cloroniu*, *bromoniu* etc.), ce ia naștere prin completarea deficitului de electroni de la centrul cationic cu electroni neparticipanți ai halogenului (I. Roberts și G. E. Kimball, 1937):

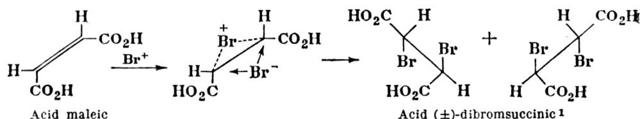


Un intermediar de acest fel este atacat de reactantul nucleofil (Br^- sau H_2O) în etapa a doua a reacției de adiție; inelul se deschide și configurația se inversează, la fel ca la deschiderea inelului unui epoxid:



Acid fumaric

Acid *mezo*-dibromsuccinic [1]



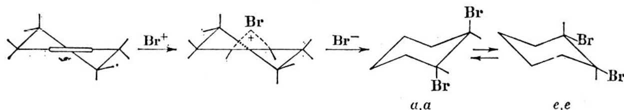
Acid maleic

Acid (±)-dibromsuccinic [1]

[1] Pentru a transforma asemenea formule de configurație în formule de proiecție obișnuite, se rotește unul din atomii asimetrici față de celălalt, în jurul legăturii comune, pînă ce o pereche de grupe similare, de exemplu grupele CO_2H (iar la formele *mezo* toate trei).

La fel ca acizii maleic și fumaric liberi, reacționează stereospecific, cu bromul, esterii și alți derivați funcționali ai lor. Numai sărurile metalelor alcaline fac excepție. Maleatul de sodiu dă acid *mezo*-dibromsuccinic, la fel ca fumaratul (și ca acidul fumaric liber). Este probabil că respingerea electrostatică dintre cele două grupe COO^-, în ionul de haloniu al maleatului, provoacă desfacerea inelului și transformarea sa în ionul de haloniu al fumaratului.

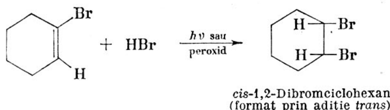
Adițiile de reactanți electrofili la cicloolefine decurg de asemenea *trans*. Prin adiție de brom la ciclohexenă se formează *trans*-1,2-dibromciclohexanul:



Din cauza geometriei stării de tranziție, cei doi atomi de brom intră în poziție *axială*. La ciclohexan, conformația diaxială trece însă repede în cea diecuatorială, mai stabilă. La sisteme ciclice rigide, cum se întîlnesc multe în clasa steroidelor, conformația diaxială se conservă.

La fel ca adiția de halogeni, oxidarea alchenelor cu acid performic (și alți peracizi) duce la *trans*-dioli (v. vol. I. „Oxidarea alchenelor"). În această reacție se formează intermediar un epoxid, al cărui inel se deschide la hidroliză cu inversia configurației, în modul arătat mai sus.

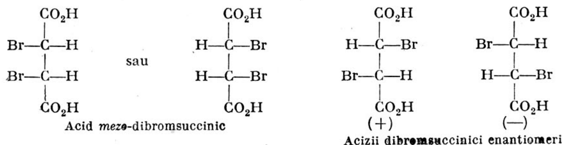
S-au observat adiții *trans* nu numai în reacții heterolitice, ci și în reacții homolitice, de exemplu la *adiția în condiții peroxidice* a acidului bromhidric la alchene (v. vol. I). Din 1-bromciclohexenă se obține *cis*-1,2-dibromciclohexan. Reacția este practic total stereospecifică (H. L. Goering, 1952):



cis-1,2-Dibromciclohexan (format prin adiție *trans*)

---

perechile de grupe similare) ajung în poziții eclipsate; se proiectează apoi această conformație în plan.



Acid *mezo*-dibromsuccinic

Acizii dibromsuccinici enantiomeri

Adiții *cis* la dubla legătură C=C. În timp ce mecanismul adiției *trans* este regula generală, se cunosc și cazuri de adiție *cis*.

1. La cîteva, puține, hidrocarburi nesaturate, anume la acenaftilenă, la fenantren și la ciclooctatetraenă, clorul (la ultima și bromul) se adiționează *cis*. Primele două dintre aceste hidrocarburi adiționează DCl, de asemenea *cis*. Fără îndoială, aceste reacții decurg printr-un mecanism (încă neprecizat) diferit de mecanismul prin ioni de haloniu.

2. Oxidarea alchenelor cu permanganat de potasiu în soluție bazică sau cu tetroxid de osmiu duce la *cis*-1,2-dioli. Din acid maleic se formează acid *mezo*-tartric, iar din acid fumaric acid tartric racemic (v. p. 111). În aceste reacții, adiția *cis* se explică prin formarea de intermediari ciclici (v. vol. I, „Oxidarea alchenelor“).

3. *Reacțiile de cicloadiție*, de exemplu adiția carbenelor la alchene ducînd la derivați de ciclopropan, sintezele dien (Diels-Alder), formarea epoxizilor prin reacția Prilejaev (vol. I) sînt, prin însăși natura lor, reacții stereospecifice *cis*.

4. *Hidrogenarea catalitică*. Compusul nesaturat fiind adsorbit (chimiosorbit) prin electronii π ai dublei legături, pe suprafața catalizatorului, el este accesibil hidrogenului numai prin una din fețele sale. Este deci de prevăzut (M. Polanyi, 1934), că adiția hidrogenului va decurge *cis*. Pentru verificarea experimentală s-a lucrat cu alchene tetrasubstituite la dubla legătură, reușindu-se în cîteva cazuri să se obțină aproape numai diastereoizomerii prevăzuți de mecanismul *cis*. În multe cazuri se obțin însă, în proporție mare, alături de produșii adiției *cis* și aceia ai adiției *trans*. Proporția variază uneori cu natura dizolvantului și cu presiunea.

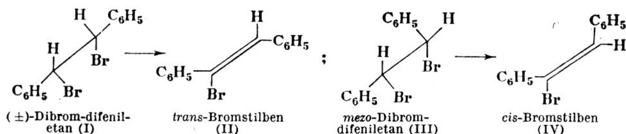
Este probabil că inițial adiția decurge întotdeauna *cis*, dar că produșii de reacție sînt apoi izomerizați. Într-adevăr catalizatorii de hidrogenare pot detașa atomi de hidrogen de la compuși saturați, după cum rezultă din schimbul hidrogenului cu deuteriu ce are loc sub acțiunea acestor catalizatori (steluța reprezintă legătura cu catalizatorul):

$$\rangle C(H)-C(H)\langle \xrightarrow{-H} \rangle C(H)-C(*)\langle \xrightarrow{+D} \rangle C(H)-C(D)\langle$$

Stereochimia reacțiilor de eliminare. 1. *Eliminări bimoleculare (trans)*. Reacțiile obișnuite de eliminare (mecanismul E2) comportă, după cum se știe, atacul unei baze asupra unui proton din poziția β față de o grupă X, expulzată *simultan* cu el (vol. I). Pe baza unui mare număr de observații, s-a ajuns la concluzia că cea mai favorabilă conformație pentru acest tip de eliminare (cea care duce la starea de tranziție cu energia cea mai joasă) este aceea în care H și X sînt în poziție *anti*-intercalată, adică cei patru atomi implicați în reacție, H, C_β, C_α și X, sînt în același plan *(stare de tranziție anti-coplanară)* (Young; Winstein, 1939; Barton, 1950):

$$B:\ H-C_\beta-C_\alpha-X \longrightarrow BH^+ + \rangle C=C\langle + X^-$$

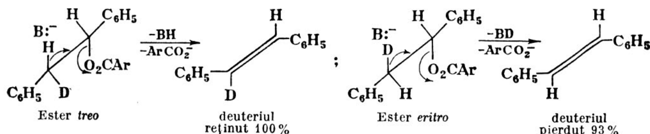
O asemenea reacţie este deci o *eliminare trans*[1], stereospecifică. Un exemplu este eliminarea de HBr din cei doi dibrom-difeniletani diastereoizomeri (obţinuţi prin adiţie de brom la cei doi stilbeni izomeri geometrici); reacţia duce la *trans*, respectiv la *cis*-bromstilben (P. Pfeiffer, 1904):



(±)-Dibrom-difeniletan (I) — *trans*-Bromstilben (II) — *mezo*-Dibrom-difeniletan (III) — *cis*-Bromstilben (IV)

În conformaţia I, corespunzînd stării de tranziţie a reacţiei I ⟶ II, cele două grupe voluminoase (C_6H_5) sînt în poziţii *anti*, în timp ce în III sînt în poziţii *sin* (v. şi p. 163). Conformaţia I este deci mai stabilă decît III. În starea de tranziţie a reacţiei III ⟶ IV una din grupele fenil trebuie să treacă prin dreptul celeilalte. De aici rezultă că *trans*-alchena II se va forma mai uşor (cu viteză mai mare) decît *cis*-alchena IV. Acest lucru cunoscut calitativ de mult a fost confirmat şi prin măsurători cinetice (efectuate de ex. în degradările Hofmann ale unor baze cuaternare analoage cu I şi III; D. J. Cram, 1953).

2. Formele *treo* şi *eritro* ale 2,4,6-trietilbenzoaţilor 1,2-difeniletanolilor-2-d elimină acidul organic la tratare cu *terţ*-butoxid de potasiu dînd, în fiecare caz, practic singura alchenă (*trans*-stilben) care poate proveni dintr-o eliminare *trans*. Stereospecificitatea avansată a reacţiei (datorită volumului mare al grupei expulzate şi tendinţei celor două grupe fenil de a adopta poziţii *anti*-intercalate) este constatată printr-o metodă izotopică originală (D. Y. Curtin, 1953) ($Ar = C_6H_2(C_2H_5)_3$; $B:^- =$ baza):

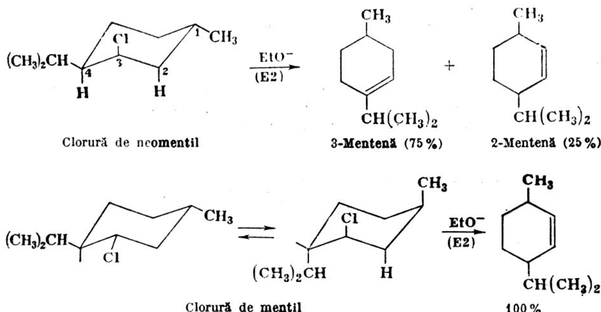


Ester *treo* — deuteriul reţinut 100% — Ester *eritro* — deuteriul pierdut 93%

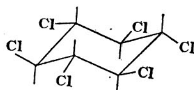
3. La eliminările din derivaţii cicloalcanilor ducînd la alchene, condiţia stereoelectronică a coplanarităţii celor patru centre de reacţie este împlinită numai atunci cînd protonul şi anionul vecin, care părăsesc molecula, sînt în poziţii diaxiale. Aşa de exemplu clorura de neomentil elimină HCl în condiţiile mecanismului E2 de circa 200 ori mai repede decît clorura de mentil (W. Hückel, 1940; E. D. Hughes şi C. K. Ingold, 1953). În clorura

[1] Se vorbeşte de obicei de „eliminare *trans*", dar factorul hotărîtor depinzînd de conformaţia şi nu de configuraţia reactantului, termenul *eliminare anti* este desigur cel corect.

de neomentil, conformația este determinată de grupa izopropil, care fiind cea mai voluminoasă adoptă poziție ecuatorială. Clorul are doi hidrogeni axiali vecini și dă 2-mentenă și 3-mentenă în proporții inegale. Clorura de mentil nu poate reacționa decît sub forma conformerului cu clorul și ceilalți substituenți axiali. Singurul hidrogen axial, vecin cu clorul, fiind cel din poziția 2, clorura de mentil dă numai 2-mentenă.

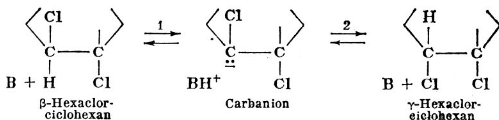


4. Un alt exemplu de eliminare bimoleculară *trans* îl întîlnim la hexaclorciclohexanii stereoizomeri. Dintre cei opt stereoizomeri posibili (v. vol. I), șapte conțin cel puțin o pereche de H și Cl în poziții axiale și, în consecință, reacționează ușor cu bazele (energiile de activare sînt, la diferiții izomeri, 19—21 kcal/mol). Singur izomerul β nu posedă clor axial vecin cu hidrogen axial (toți atomii Cl sînt ecuatoriali); de aceea acest izomer reacționează cu bazele, după condiții, de 7000—24 000 de ori mai încet decît ceilalți izomeri ($E = 32$ kcal/mol).



Condiția stereoelectronică a coplanarității grupelor care se elimină se explică probabil prin asistența anchimerică dată de legătura C_β—H la eliminarea anionului X^- de la C_α. Acest mecanism prezintă deci analogie cu „atacul pe la spate", din reacția de substituție bimoleculară (S. Winstein, 1939).

Mecanismul eliminării *cis*, din β-hexaclorciclohexan și din alți compuși similari, este încă neclar. După o propunere mai veche (S. J. Cristol, 1947), baza extrage întîi un proton, dînd un anion, din care se formează izomerul γ (care elimină ușor HCl în aceste condiții):



Acest mecanism a fost ulterior contestat fiindcă, efectuînd reacţia în EtOD şi întrerupînd-o înainte de sfîrşit, β-hexaclorciclohexanul nereacţionat nu conţine decît foarte puţin deuteriu. Dacă s-ar forma un carbanion intermediar reacţia 2 ar trebui să dea un procent mare de compus deuterat (J. Hine, 1963). Mai probabilă este o *eliminare cis* concertată (adică o reacţie în care H şi Cl se elimină simultan). În realitate au fost observate cîteva eliminări *cis*, atît la compuşi dihalogenaţi cît şi la compuşi cu un hidrogen puternic acidificat de o grupă $ArSO_2$ vecină (F. G. Bordwell, 1954). În timp ce în eliminările *trans* din derivaţi ai ciclohexanului, unghiul diedru între protonul şi anionul care se elimină este 180°, în eliminările *cis* acest unghi este 0°. În ambele cazuri starea de tranziţie este coplanară. Coplanaritatea stării de tranziţie pare să fie o condiţie mai favorabilă pentru eliminare decît o stare de tranziţie cu un unghi diedru de 90° (C. H. DePuy, 1962).

5. *Eliminări intramoleculare (cis).* Eliminarea de apă din alcooli, prin transformarea lor în xantogenaţi şi descompunerea termică a acestora, după Ciugaev (v. vol. I), este o eliminare *cis*. Reacţia aceasta are avantajul, asupra altor metode de eliminare de apă din alcooli, că decurge fără izomerizarea alchenei formate, datorită faptului că reacţia are loc prin intermediul unei stări de tranziţie ciclice (D. J. Cram, 1949). Reacţia este utilizată în determinări de structură.

$$R_1R_2C(H)-C(R_3)(R_4)-O-C(=S)-S-CH_3 \longrightarrow R_1R_2C=CR_3R_4 + [HS-C(=O)-S-CH_3] \longrightarrow COS + CH_3SH$$

Descompunerea termică a aminoxizilor, după A. Cope (v. vol. I), decurge după un mecanism *cis* similar.

Adiţii la, şi eliminări ducînd la triple legături. Adiţiile reactanţilor electrofili, la acetilene, decurg predominant sau exclusiv *trans*. Acidul acetilendicarboxilic dă prin adiţia bromului mult acid dibromfumaric şi puţin acid dibrommaleic; cu acid clorhidric dă numai acid clorfumaric (A. Michael, 1892):

$$HOOC-C\equiv C-COOH + Br_2 \longrightarrow \underset{70\%}{(HOOC)(Br)C=C(Br)(COOH)} + \underset{30\%}{(HOOC)(Br)C=C(COOH)(Br)}$$

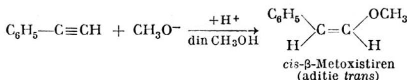
$$HOOC-C\equiv C-COOH + HCl \longrightarrow \underset{100\%}{(HOOC)(H)C=C(Cl)(COOH)}$$

2-Butina dă cu acid bromhidric numai *trans*-2-brom-2-butenă:

$$(H_3C)(H)C=C(Br)(CH_3) \underset{\text{KOH repede}}{\overset{\text{HBr}}{\rightleftarrows}} H_3C-C\equiv C-CH_3 \underset{\text{încet}}{\overset{\text{KOH}}{\longleftarrow}} (H_3C)(H)C=C(CH_3)(Br)$$

Clorura mercurică se adiţionează, la acetilenă, *trans* în soluţie clorhidrică şi *cis* în fază de vapori (vol. I).

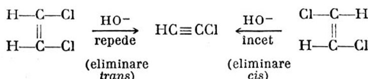
Adițiile nucleofile la acetilene, de exemplu a metoxidului de sodiu la fenilacetilenă, decurg de asemenea *trans* :



cis-β-Metoxistiren
(adiție *trans*)

Hidrogenarea acetilenelor disubstituite, cu sodiu și amoniac lichid, în prezență de CH_3OH ca donor de protoni, duce la *trans*-alchene. În schimb hidrogenarea catalitică, cu nichel sau paladiu, dă naștere unor *cis*-alchene (v. mai multe exemple în vol. I; de ex. în cap. „Acizii nesaturați").

Eliminarea de hidracizi din halogeno-etilene, ducînd la acetilene, decurge preferențial *trans*; *cis*-dicloretena trece în cloracetilenă cu o viteză de 20 de ori mai mare decît izomerul *trans* (G. Chavanne, 1912):

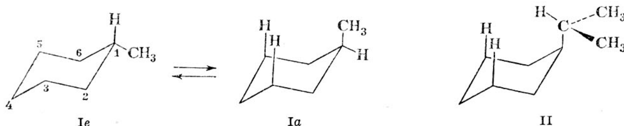


(eliminare *trans*) (eliminare *cis*)

La fel se comportă 2-brombutenele, formulate mai sus. *anti*-Aldoximele trec în nitrili prin eliminare de apă; *sin*-aldoximele nu dau această reacție (v. vol. I).

Relații între conformație și reactivitate la derivații cicloalcanilor. Reactivitatea substituenților plasați în poziții axiale ale ciclohexanului este diferită de a acelorași substituenți în poziții ecuatoriale (D. H. R. Barton, 1950).

1. Conformația *anti*-intercalată a *n*-butanului este, după cum se știe, mai stabilă cu 0,8—0,9 kcal/mol decît conformația *sin*-intercalată (vol. I, „Conformația moleculelor organice"). Această energie reprezintă respingerea van der Waals între cele două grupe metil ale *n*-butanului în conformația *sin*-intercalată. Se știe de asemenea (vol. I, „Ciclohexanul") că molecula ciclohexanului este flexibilă, datorită rotației libere în jurul legăturilor C—C din inel, așa că un derivat monosubstituit, de ex. metilciclohexanul, este în echilibru reversibil rapid între două conformații I*e* și I*a*, în care grupa metil este pe rînd ecuatorială și axială:

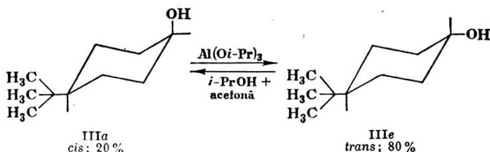


I*e* I*a* II

În forma I*e*, grupa metil nu suferă o interacțiune cu atomi H vecini; în I*a*, grupa metil prezintă două interacțiuni (cu atomii H din pozițiile 3 și 5) de același tip cu ale grupei metil din *n*-butan-*sin*. Este deci de prevăzut că I*e* este mai stabil decît I*a* cu 1,6—1,8 kcal/mol; verificarea experimentală a indicat 1,8 kcal/mol (K. S. Pitzer, 1947). (Diferența între energia formei axiale și a formei ecuatoriale se numește *energie de conformație*.) La temperatura camerei, echilibrul I*e* ⇄ I*a* se stabilește la circa 95 : 5.

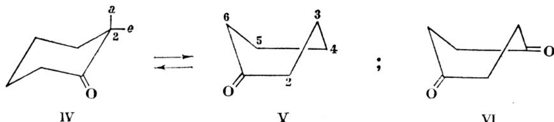
La etil- și izopropilciclohexan, energia de conformație este numai puțin mai mare decît la metilciclohexan (1,9 și 2,1 kcal/mol). Introducerea grupei *terț*-butil mărește însă energia de conformație la peste 5 kcal/mol. Cerința sterică deosebită a grupei *terț*-butil se datorește faptului

că această grupă, dacă ar ocupa o poziție axială, ar prezenta un metil eclipsat de hidrogenii din pozițiile 3 și 5, în timp ce grupele etil și izopropil se pot orienta astfel încît să opună un hidrogen spre interiorul inelului, ca în II. Din cauza aceasta echilibrul de tip I*e* ⇄ I*a* este suprimat la *tert*-butilciclohexan, care nu există decît în conformație ecuatorială. În consecință, derivații *tert*-butilciclohexanului, cum sînt cei doi alcooli izomeri geometrici *cis-trans* de mai jos, au grupele OH fixate, primul în poziție axială (III*a*), al doilea în poziție ecuatorială (III*e*) (S. Winstein, 1955):



În prezență de izopropoxid de aluminiu (în soluție de alcool izopropilic conținînd puțină acetonă) cei doi alcooli sînt în echilibru (prin intermediul cetonei respective). După cum era de prevăzut, forma ecuatorială este mai stabilă (E. L. Eliel, 1957). *para*-Toluensulfonații celor doi alcooli dau la solvoliză același carbocation și deci aceiași produși de reacție. Izomerul axial (III*a*-OTs) reacționează însă mai repede decît cel ecuatorial (III*e*-OTs), cu un factor 3–4. Cauza este că grupa OTs axială, fiind mai comprimată steric, ionizează mai ușor (Winstein). De asemenea, alcoolul axial se oxidează, cu acid cromic, la cetonă, mai repede decît alcoolul ecuatorial, fiindcă cetona rezultată este mai puțin comprimată steric decît alcoolul axial, dar la fel de comprimată steric ca alcoolul ecuatorial (v. și „Efecte de conformație la steroide") (G. Vavon, 1931; A. Eschenmoser, 1955).

2. Se știe că forma scaun a ciclohexanului este mai săracă în energie decît forma baie (mai exact decît forma twist) cu 5,5 kcal/mol (vol. I). Din cauza aceasta, forma baie apare în echilibru cu forma scaun, la temperatura camerei, în proporție mai mică de 1%. Energia mărită a formei baie este datorită eclipsării a două perechi de grupe CH_2. Cum în forma baie a ciclohexanonei (V) nu există decît o pereche de grupe CH_2 eclipsate, energia de destabilizare a acestei forme, față de forma scaun, IV, poate fi evaluată la circa 2,8 kcal/mol. Ciclohexanona înclină deci mai mult decît ciclohexanul spre o formă baie (V), în echilibru cu o formă scaun (IV). La 1,4-ciclohexandionă, forma baie (VI) are aproximativ aceeași energie ca forma scaun (N. L. Allinger, 1961).



În ciclohexanonă (IV), legătura ecuatorială de la carbonul din poziția 2 este eclipsată de grupa C=O. Din cauza aceasta, un halogen în poziție ecuatorială mărește frecvența de alungire a grupei C=O, în spectrul IR, cu circa 20 cm^{-1}, față de cetona nesubstituită, dar același substituent este fără influență în poziție axială. În spectrul UV, dimpotrivă, un halogen axial deplasează banda de absorbție a carbonilului spre lungimi de undă mai mari (și mărește intensitatea absorbției), iar un halogen ecuatorial are un efect contrar slab. Aceste efecte sînt adesea folosite în determinări de structură.

Din aceste cîteva exemple se vede că atît reactivitatea cît și proprietățile fizice ale moleculelor sînt mult dependente de conformație.

F. Reacții periciclice

1. În capitolele precedente s-au discutat aspecte stereochimice ale unor reacții heterolitice. În cuprinsul volumului I al acestei cărți a fost menționat un număr mare de reacții care decurg prin mecanism ionic și unele reacții în care intermediarii sînt radicali liberi. Există însă o categorie de reacții importante ale compușilor organici, care nu posedă nici caracteristicile reacțiilor heterolitice nici pe cele ale reacțiilor homolitice. Ele nu sînt sensibile la catalizatori acizi sau bazici, iar polaritatea solventului nu afectează prea mult viteza de reacție; de asemenea nu sînt influențate de inhibitori sau promotori. În schimb, aceste reacții decurg cu o mare stereospecificitate, întîlnită numai la unele reacții heterolitice. S-a dedus de aici că mecanismul este *concertat*, adică reactanții se transformă în produși fără intervenția unui intermediar. Ruperea și formarea legăturilor decurg sincron, transformarea orbitalilor reactanților în orbitalii produșilor făcîndu-se lin, treptat, prin intermediul unei stări de tranziție ciclice. Reacțiile acestea au fost denumite *reacții periciclice.*

Printre reacțiile periciclice se numără reacții organice importante, care au fost descrise în cuprinsul acestei cărți, cum sînt sinteza dien, transpozițiile Cope și Claisen, reacții de închidere și deschidere de ciclu, unele reacții fotochimice etc.

2. *Principiul conservării simetriei orbitalilor în reacții concertate.* Tratarea mecanic-cuantică a reacțiilor periciclice (R. B. Woodward, R. Hoffmann, 1965—1968) a permis înțelegerea mecanismului electronic; de asemenea s-au putut explica unele caracteristici, cum ar fi stereospecificitatea mare și faptul că unele reacții de acest fel decurg ușor termic, în timp ce altele, aparent asemănătoare, nu au loc decît fotochimic. S-a putut dovedi că simetria orbitalilor reactanților și produșilor joacă un rol hotărîtor, mai precis că *simetria orbitalilor se conservă în reacțiile concertate.* Aplicarea acestui principiu de conservare a simetriei orbitalilor a condus la explicarea caracteristicilor reacțiilor periciclice și a permis stabilirea unor *reguli de selecție* (cunoscute și sub numele de regulile Woodward-Hoffmann), care arată cînd o reacție este „permisă" și cînd este „interzisă" (despre semnificația acestor termeni, v. mai departe).

3. *Tipuri de reacții periciclice.* Există trei categorii importante de reacții periciclice, care vor fi exemplificate în continuare pe cazuri simple, și anume:

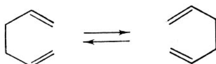
a. Reacții de cicloadiție (v. vol. I; vol. II, p. 655). Exemplul cel mai cunoscut este sinteza dien:



b. Reacții electrociclice, din care fac parte reacții de închidere și deschidere de ciclu, cum ar fi formarea de butadiene substituite din derivați ai ciclobutenei:



c. *Reacții sigmatropice*, dintre care, ca exemplu, vom menționa transpoziția Cope (v. vol. I):



Toate aceste transformări sînt reacții de echilibru. Faptul că într-un anumit caz se obține mai mult unul sau altul dintre compuși depinde de echilibrul termodinamic și de condițiile de reacție, care pot provoca deplasarea echilibrului în modul cunoscut. Din această cauză, *sensul* reacției nu are importanță pentru discuția care urmează. Conform regulilor de selecție, este permisă (sau interzisă) atît reacția într-un sens cît și cea în sens contrar.

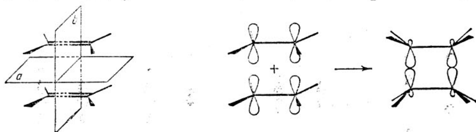
Reacții de cicloadiție. 1. După cum s-a arătat în alt loc (vol. I), alchenele nu dau la încălzire reacții de cicloadiție [2 + 2] decît în cazuri speciale. În schimb sinteza dien, o reacție de cicloadiție [4 + 2], decurge ușor și este una din metodele preparative de foarte largă aplicație. De asemenea se cunosc un număr mare de reacții de cicloadiție [3 + 2] dipolare (v. p. 655), care constituie metode de sinteză importante în clasa compușilor heterociclici. În toate aceste reacții energia de activare este furnizată *termic*.

Un alt mod de a activa moleculele reactanților constă în transmiterea energiei necesare reacției prin iradiere cu lumină. Astfel formarea inelului ciclobutanic prin cicloadiție [2 + 2] din alchene, care nu poate fi efectuată prin încălzire, reușește *fotochimic* (v. de ex. obținerea acizilor difenilciclobutan-dicarboxilici din acid cinamic, descrisă în vol. I).

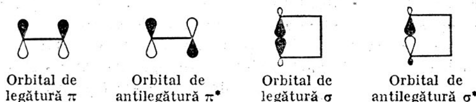
Vom examina, în cele ce urmează, reacțiile de cicloadiție [2 + 2] și [4 + 2] din punct de vedere al conservării simetriei orbitalilor în cursul reacției. Vom încerca să folosim principiul conservării simetriei orbitalilor pentru a explica diferențele, observate experimental, între aceste două tipuri de reacții de cicloadiție.

2. *Cicloadiția* [2 + 2]. Să considerăm, pentru început, două molecule de etenă care se apropie una de alta, așa cum se arată în schema de mai jos,

pentru a da, prin cicloadiție [2 + 2], o moleculă de ciclobutan. În cursul reacției, orbitalii reactanților se transformă în cei ai produsului:

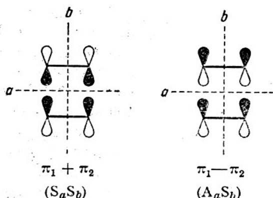


Pentru simplificare vom lua în considerație numai cei doi orbitali π ai moleculelor de etenă și doi orbitali σ ai ciclobutanului. Această simplificare este justificată de faptul că orbitalii legăturilor σ_{C-C} și σ_{C-H} din etenă și cei corespunzători din ciclobutan nu participă la reacție. În cursul reacției, care constă în apropierea celor două molecule de etenă pînă la distanța corespunzătoare stării de tranziție și apoi formarea legăturilor σ_{C-C} din ciclobutan, se mențin permanent două plane de simetrie (notate cu *a* și *b*). Vom examina proprietățile de simetrie ale orbitalilor reactanților și produsului, față de aceste două plane. Fiecare moleculă de etenă posedă un orbital de legătură π și unul de antilegătură π^* (v. vol. I), simbolizați aici prin semnele funcțiilor de undă ale orbitalilor *p* ai atomilor de carbon (s-au folosit culorile alb și negru pentru a indica semnele + și —). La fel, fiecărei legături σ_{C-C} nou formată în ciclobutan îi corespunde un orbital de legătură σ și unul de antilegătură σ^*.



Orbital de legătură π **Orbital de antilegătură π^*** **Orbital de legătură σ** **Orbital de antilegătură σ^***

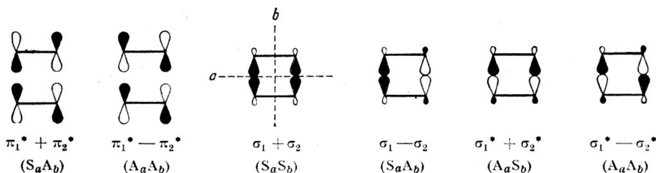
Pentru a putea examina proprietățile de simetrie ale acestor orbitali, față de planele de simetrie *a* și *b*, vom combina orbitalii de legătură π_1 și π_2 ai celor două molecule de etenă, la fel cum se combină doi orbitali atomici, adică luînd suma și diferența funcțiilor de undă corespunzătoare[1]. Sînt posibile două combinații, redate grafic astfel:



$\pi_1 + \pi_2$ (S_aS_b) $\pi_1 - \pi_2$ (A_aS_b)

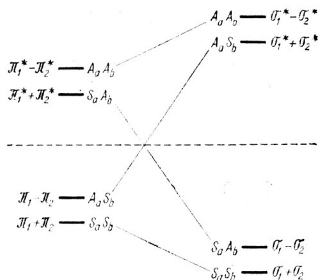
[1] Despre acest procedeu de construire a orbitalilor moleculari din orbitali atomici, v. C. D. Nenițescu, Chimie generală, Ed. didactică și pedagogică București 1972, p. 129—137.

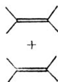
În mod similar se procedează și cu orbitalii de antilegătură π_1^* și π_2^* ai celor două molecule de etenă și cu orbitalii σ și σ^* ai ciclobutanului:



Orbitalii sînt *simetrici* (simbol S) în raport cu un anumit plan de simetrie, dacă după reflectarea în planul respectiv se regăsește aceeași dispoziție a semnelor lobilor orbitalilor și *antisimetrici* (simbol A) dacă prin reflectare semnele lobilor sînt inversate. Astfel, orbitalul $\pi_1 + \pi_2$ este simetric atît în raport cu planul *a* cît și cu planul *b* (notație S_aS_b), în schimb orbitalul $\pi_1 - \pi_2$ este simetric în raport cu planul *b* dar antisimetric în raport cu planul *a* (simbol A_aS_b). Proprietățile de simetrie ale orbitalilor etenei și ciclobutanului, în raport cu planele de simetrie ce se mențin în cursul reacției, sînt arătate mai sus.

Vom aranja, în continuare, orbitalii reactanților (în stînga) și ai produsului (în dreapta) într-o schemă de orbitali moleculari, care indică (aproximativ) nivelurile energetice. Linia punctată din figura alăturată reprezintă nivelul de nelegătură și desparte orbitalii de legătură, mai stabili (dedesubt), de cei de antilegătură, mai bogați în energie (deasupra).



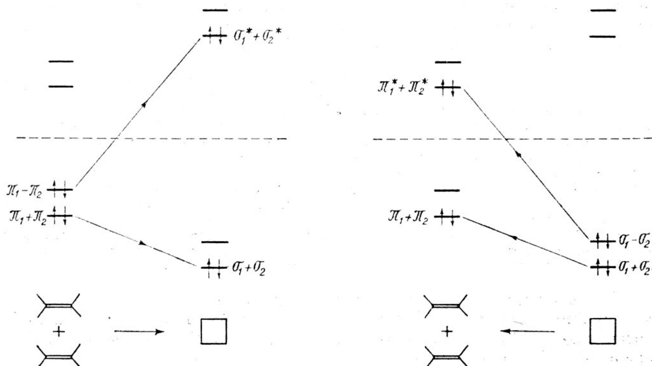




Conform principiului conservării simetriei orbitalilor, într-o reacție concertată *orbitalii reactanților se pot transforma numai în orbitali de aceeași simetrie ai produsului*, fapt care a fost redat prin unirea nivelurilor energetice ale orbitalilor de aceeași simetrie, din reactanți și produs. Se obține astfel o *diagramă de corelare*, care arată din care orbital al reactanților provine fiecare orbital al produsului.

Să examinăm mai îndeaproape această diagramă de corelare. În starea fundamentală, orbitalii de antilegătură ai etenei nu sînt ocupați cu electroni. Cei 4 electroni π ai celor două molecule de etenă se găsesc în orbitalii de

legătură $\pi_1 + \pi_2$ și $\pi_1 - \pi_2$. Aceștia se transformă, în cursul reacției concertate, în orbitalii $\sigma_1 + \sigma_2$ și $\sigma_1^* + \sigma_2^*$ ai ciclobutanului, de aceeași simetrie, așa cum se vede din următoarea schemă.



Prin cicloadiție [2 + 2] a două molecule de etenă în starea fundamentală (deci prin reacție activată termic) ar trebui să se formeze o moleculă de ciclobutan în stare excitată, foarte bogată în energie. Starea de tranziție necesară trebuie să fie și ea foarte defavorizată energetic. Din această cauză reacția nu se produce sau are loc numai în condiții foarte energice; ea este „interzisă".

O situație similară apare la reacția în sens contrar: ciclobutanul în starea fundamentală (în care sînt ocupați cu electroni doar orbitalii de legătură) nu s-ar putea transforma, printr-o reacție concertată, decît în două molecule de etenă, dintre care una este foarte bogată în energie; și această reacție este „interzisă" de principiul conservării simetriei orbitalilor. *Reacția de cicloadiție* [2 + 2] *termică este deci interzisă în ambele sensuri.*

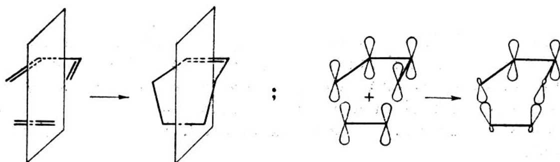
Există însă o posibilitate de a realiza cicloadiția [2 + 2] astfel încît reacția să nu necesite o energie de activare foarte mare. Dacă moleculele de etenă sînt întîi excitate fotochimic, în așa fel încît electronii sînt ridicați pe niveluri energetice superioare, ele formează ciclobutan în starea fundamentală, fără a necesita energie de activare mare. Acest proces, permis de principiul conservării simetriei orbitalilor, este redat tot de ultima schemă de mai sus, privită de la stînga la dreapta.

În consecință *cicloadiția* [2 + 2] *este, ca proces concertat, interzisă termic, dar permisă fotochimic.*

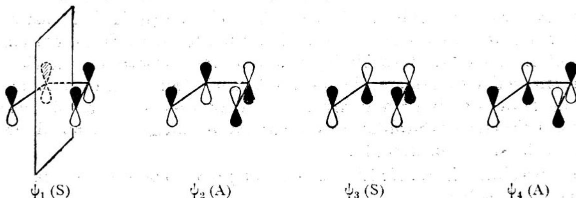
Prin reacţie „interzisă" trebuie înţeles, în acest context, o reacţie care, pentru a decurge concertat, necesită o energie de activare mare, impusă de conservarea simetriei orbitalilor. O reacţie „interzisă" poate avea totuşi loc — de obicei printr-un alt mecanism (de ex. radicalic) — dar şi în acest caz cu o energie de activare relativ mare. Reacţiile „permise" au însă energii de activare considerabil mai mici şi decurg de aceea cu mare uşurinţă.

Pentru realizarea unei anumite transformări chimice sînt posibile mai multe căi. Dintre acestea, reacţia alege întotdeauna pe aceea în care transformarea reactanţilor în produşi are loc cu cheltuială minimă de energie. (Prin reactanţi înţelegem aici speciile chimice care participă la reacţie: molecule în starea fundamentală, în reacţiile termice, şi în stări excitate, pentru reacţiile fotochimice.). Profilul energetic al reacţiilor este redat, în modul cunoscut, prin curbe de energie potenţială ale sistemului în curs de reacţie (v. vol. I, Teoria stării de tranziţie). O reacţie concertată permisă corespunde unei „văi" dintr-o astfel de diagramă, cale pe care reacţia se realizează cu consum mic de energie, datorită faptului că energia degajată la formarea noilor legături este în parte folosită pentru ruperea legăturilor vechi. Reacţiei interzise îi corespunde o energie de activare foarte mare şi de aceea cînd totuşi reacţia se produce, reactanţii găsesc un alt drum pe diagrama de energie potenţială, care nu corespunde unei reacţii concertate. O reacţie concertată permisă necesită întotdeauna un consum de energie mult mai mic decît o reacţie decurgînd prin intermediari ionici sau radicalici (v. şi vol. I).

3. *Cicloadiţia* [4 + 2]. Similar poate fi tratat şi procesul cicloadiţiei [4 + 2] dintre butadienă şi etenă. În acest caz, în timpul apropierii moleculelor reactanţilor pentru a da o moleculă de ciclohexenă, se menţine un singur plan de simetrie:

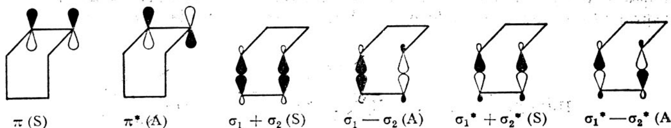


Vom clasifica, şi de această dată, orbitalii reactanţilor şi produsului după simetria lor faţă de planul menţionat. Butadiena are 4 orbitali moleculari (v. vol. I, Tratarea mecanic-cuantică a sistemelor conjugate), dintre care doi de legătură, ψ_1 şi ψ_2 şi doi de antilegătură, ψ_3 şi ψ_4, redaţi mai jos împreună cu proprietăţile de simetrie corespunzătoare:



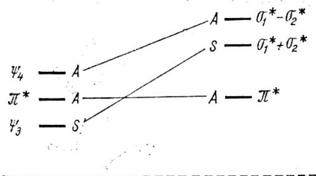
ψ_1 (S) ψ_2 (A) ψ_3 (S) ψ_4 (A)

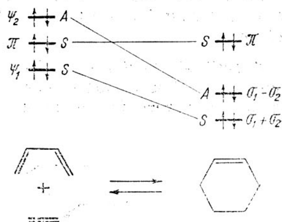
Orbitalii importanți din ciclohexenă sînt cei ai legăturii duble (π și π^*) și ai celor două legături σ_{C-C} nou formate; pe aceștia din urmă îi vom combina, ca în cazul ciclobutanului:



Cei doi orbitali ai etenei π și π^* se comportă simetric (S) și respectiv antisimetric (A), față de planul de simetrie.

Diagrama de corelare corespunzătoare cicloadiției [4 + 2] este redată în schema alăturată. Ca și în cazurile precedente, s-au unit nivelurile energetice ale orbitalilor corespunzînd aceleiași simetrii. Se observă că această diagramă se deosebește fundamental de cea corespunzătoare cicloadiției [2 + 2] și anume *toate* nivelurile fundamentale ale reactanților se transformă, în cursul reacției, în orbitalii stării fundamentale a produsului. Procesul este permis termic; sinteza dien decurge într-adevăr ușor, prin simpla încălzire a componentelor.



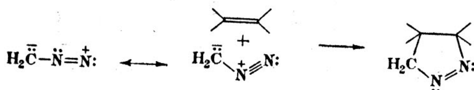


4. *Reguli de selecție în reacțiile de cicloadiție.* O generalizare a acestor observații a dus la stabilirea unor reguli pentru reacțiile de cicloadiție. O reacție de cicloadiție este permisă termic, dacă numărul total al perechilor de electroni ($\sigma + \pi$) implicați în reacție este impar și interzsă, dacă acest număr este par. Regulile de selecție se inversează pentru procesele fotochimice:

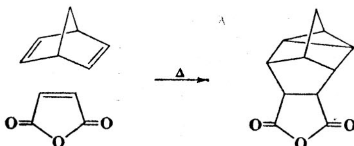
Nr. de perechi de electroni	*Permis*	*Interzis*	*Exemple*
impar	termic	fotochimic	[4 + 2], [2 + 2 + 2], [3 + 2] dipolar
par	fotochimic	termic	[2 + 2], [4 + 4]

Astfel, într-o reacție de cicloadiție [2 + 2] două perechi de electroni π se transformă în două perechi de electroni σ. Reacția este interzisă termic, dar permisă fotochimic. Cicloadiția [4 + 2] este permisă termic, deoarece

la ea participă trei perechi de electroni. Cicloadițiile [3 + 2] dipolare (v. p. 655) sînt de asemenea permise ca procese termice, căci, în afara celor două perechi de electroni π din reactanți, mai este implicată și o pereche de electroni neparticipanți. Această situație este ilustrată în exemplul următor, care reprezintă adiția unei molecule de diazometan la o dublă legătură:

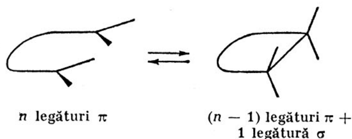


Un exemplu de cicloadiție [4 + 4] (la care participă patru perechi de electroni) este dimerizarea antracenului, care are loc cu ușurință fotochimic (vol. I). Se cunosc și reacții de cicloadiție mai complicate, de exemplu reacția între norbornadienă și anhidridă maleică:



La această reacție, care este o cicloadiție [2 + 2 + 2], iau parte trei duble legături independente. Reacție este, conform regulilor de selecție, permisă termic.

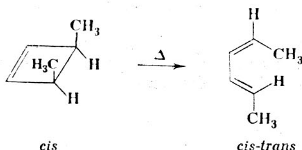
Reacții electrociclice. 1. Reacțiile electrociclice sînt procese în care se formează o legătură σ între capetele unui sistem conjugat continuu, sau reacțiile în sens invers de deschidere de ciclu:

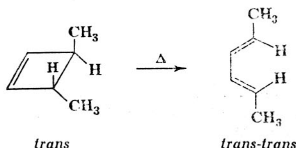


Cel mai simplu exemplu de reacție electrociclică este transformarea ciclobutenei în butadienă (v. vol. I):

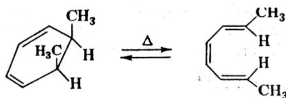


S-a observat, încă mai demult, că deschiderea inelului ciclobutenic decurge stereospecific. Astfel, 3,4-dimetilciclobutenele *cis* şi *trans* formează, la încălzire, dimetilbutadiene cu configuraţii diferite:

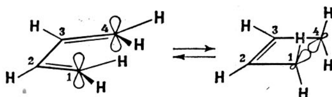




O altă diferenţă de comportare se observă dacă se compară reacţii electrociclice la sisteme cu număr diferit de duble legături. Astfel, după cum s-a arătat mai sus, o ciclobutenă *cis*-disubstituită se transformă, la încălzire, într-un derivat *cis-trans*-disubstituit al butadienei. În schimb, *cis*-dimetilciclohexadiena este în echilibru termic cu *trans-trans*-dimetilhexatriena:



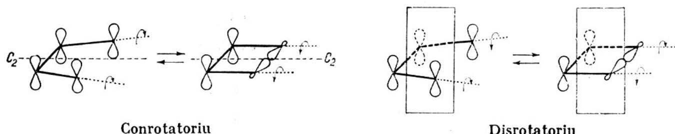
2. *Proces conrotatoriu şi disrotatoriu.* Dacă se analizează procesul de deschidere (respectiv închidere) a inelului într-o reacţie electrociclică, se constată că există două moduri diferite în care orbitalii reactantului se pot transforma în cei ai produsului. Vom analiza reacţia electrociclică butadienă ⇄ ciclobutenă.



În molecula de butadienă (în conformaţia *s-cis*) cei 4 atomi de hidrogen ai grupelor CH_2 se găsesc în planul determinat de atomii de carbon ai moleculei. Orbitalii *p* ai atomilor C^1 şi C^4 sînt însă perpendiculari pe acest

plan. În cursul reacției, pentru formarea noii legături σ_{C-C} din ciclobutenă, orbitalii de la atomii C^1 și C^4 ai butadienei trebuie să se rotească pentru a veni în planul moleculei. Evident, atomii de hidrogen ai grupei CH_2 se vor roti și ei, o dată cu această grupă, ajungînd la geometria cerută de sistemul ciclobutenic.

Există două moduri de rotație diferite, prin care se poate închide (sau deschide) inelul. Ele corespund unei rotații a orbitalilor în același sens *(conrotatoriu)* sau în sens contrar *(disrotatoriu)*:

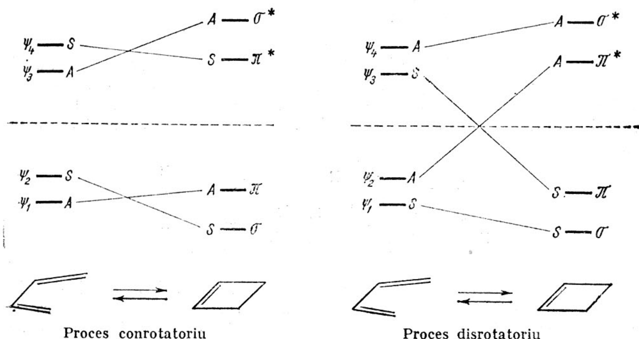


Conrotatoriu Disrotatoriu

Dacă atomii de carbon C^1 și C^4 ai sistemului ciclobutenic posedă cîte un substituent, cele două moduri de deschidere duc la butadiene 1,4-disubstituite cu configurații diferite.

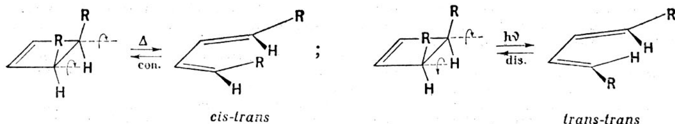
Pentru o analiză pe baza principiului conservării simetriei orbitalilor sînt importanți cei 4 orbitali $\psi_1 - \psi_4$ ai butadienei (v. mai sus, reacția de cicloadiție), orbitalii π și π^* ai legăturii C=C și orbitalii σ și σ^* ai legăturii C—C din ciclobutenă. Mai trebuie menționat că în cursul procesului disrotatoriu se menține, tot timpul, un plan de simetrie perpendicular pe planul moleculei, în timp ce în procesul conrotatoriu singurul element de simetrie prezent este o axă de simetrie (C_2).

Examinarea proprietăților de simetrie ale orbitalilor implicați și aranjarea orbitalilor în ordinea energiei duc la următoarele diagrame de corelare pentru procesul conrotatoriu și disrotatoriu:



Proces conrotatoriu Proces disrotatoriu

Cele două diagrame de mai sus se deosebesc între ele, în acelaşi mod în care se deosebesc diagramele similare pentru procesele de cicloadiţie [4 +2], respectiv [2 + 2]. În consecinţă, transformarea electrociclică butadienă ⇄ ciclobutenă este permisă ca proces conrotatoriu decurgînd termic şi ca proces disrotatoriu, fotochimic. O *cis*-dimetilciclobutenă, de exemplu, trebuie să dea la încălzire *cis-trans*-1,4-dimetilbutadienă, iar fotochimic *trans-trans*-1,4-dimetilbutadienă, ceea ce, de altfel, se şi observă în realitate (v. mai sus).

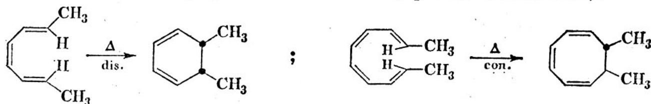


cis-trans *trans-trans*

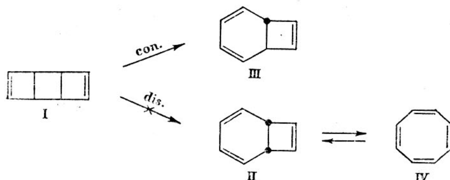
3. *Reguli de selecţie în reacţii electrociclice.* Generalizarea acestor deducţii a condus la următoarele reguli de selecţie pentru procesele electrociclice:

Nr. de perechi de electroni	*Termic permis Fotochimic interzis*	*Termic interzis Fotochimic permis*	*Exemple*
par	conrotatoriu	disrotatoriu	butadienă ⇄ ciclobutenă
impar	disrotatoriu	conrotatoriu	hexatrienă ⇄ ciclohexadienă

În concordanţă cu aceste reguli, prin închiderea termică a *trans-trans*-1,6-dimetilhexatrienei rezultă *cis*-dimetilciclohexadienă (3 perechi de electroni; proces disrotatoriu), iar din *trans-trans*-1,8-dimetiloctatetraenă rezultă *trans*-dimetilciclooctatrienă (4 perechi de electroni; proces conrotatoriu):



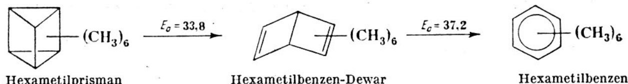
Anumiţi compuşi policiclici tensionaţi îşi datoresc stabilitatea faptului că reacţiile de stabilizare care implică deschiderea ciclului corespund unor procese electrociclice interzise de principiul de conservare a simetriei orbitalilor. Astfel sistemul triciclooctanic din dimerii ciclobutadienei (I) (v. vol. I) este mai stabil decît ar fi de aşteptat deoarece reacţia de deschidere a ciclului este interzisă termic. Procesul decurge în două etape.



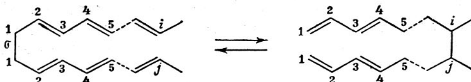
Prima dintre acestea este o transformare electrociclică de tipul ciclobutenă → butadienă, permisă termic numai ca proces conrotatoriu. Acesta ar trebui să ducă însă la compusul III cu configurație *trans*, a cărui formare necesită o stare de tranziție foarte defavorizată energetic (practic imposibilă), din motive sterice. Procesul disrotatoriu prin care s-ar forma II (configurație *cis*) printr-o reacție concertată este interzis de principiul conservării simetriei orbitalilor. În consecință ruperea ciclului nu poate decurge concertat și, din această cauză, transformarea I → II are loc prin alt mecanism, care necesită un consum mare de energie. Într-adevăr, transformarea dimerului I în ciclooctatetraenă (IV) are loc numai la încălzire (~ 140°), deși ar fi de așteptat ca un sistem atît de tensionat să nu fie prea stabil.

În schimb reacția II → IV este permisă ca proces concertat disrotatoriu (corespunzînd deschiderii *cis*-dimetilciclohexadienei descrisă mai sus) și, din această cauză, ea are loc cu mare ușurință, chiar la temperatura camerei, pînă la stabilirea unui echilibru (v. în vol. I, tautomeria de valență a ciclooctatetraenei).

Alți compuși extrem de tensionați își datoresc chiar existența faptului că reacțiile de stabilizare sînt interzise. Derivații substituiți ai prismanului (un izomer de valență al benzenului, v. vol. I), cu o energie de tensionare de 107,6 kcal/mol, pot fi preparați prin reacții fotochimice, din hidrocarburi aromatice. Ar fi de așteptat ca, datorită energiei foarte mari înmagazinată în legăturile sale, prismanul să se transforme spontan în benzen. Reacția de stabilizare necesită însă o energie de activare surprinzător de mare, datorită faptului că reacția (o secvență de două reacții periciclice) nu poate decurge concertat cu conservarea simetriei orbitalilor:

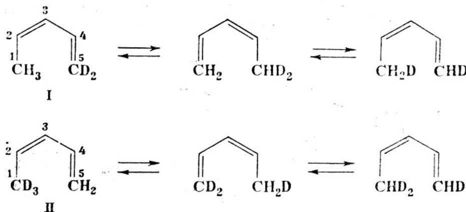


Reacții sigmatropice. 1. În reacțiile sigmatropice, o legătură σ mărginită de unul sau două sisteme conjugate migrează de-a lungul acestora:



Migrare sigmatropică de ordinul [i.j]

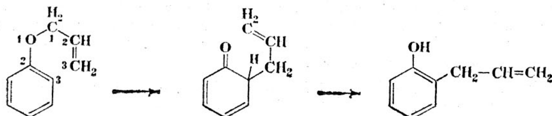
Cel mai simplu exemplu este migrarea sigmatropică a unui atom de hidrogen de-a lungul unui sistem conjugat. Astfel la încălzirea pentadienelor I și II, marcate cu deuteriu la grupa vinil, respectiv metil, se observă o redistribuire statistică a deuteriului între pozițiile 1 și 5. Reacția constă în migrări sigmatropice [1.5] succesive de atomi de hidrogen sau deuteriu:



Un caz mai complicat îl constituie transpozițiile Cope și Claisen (vol. I). Ambele sînt procese concertate, decurgînd prin migrări sigmatropice [3.3] ale unei legături σ:



Transpoziție Cope

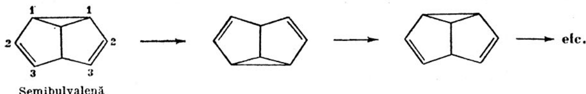


Transpoziție Claisen

2. Regulile de selecție impuse de conservarea simetriei orbitalilor pentru cazul general al unei migrări sigmatropice de ordinul [i. j] sînt următoarele:

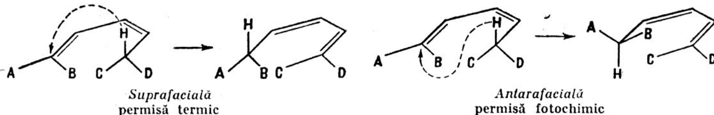
(i + j)/2	*Termic*	*Fotochimic*	*Exemple*
par	interzis	permis	[1.3], [1.7]
impar	permis	interzis	[1.5], [3.3]

Astfel, migrarea de hidrogen [1.5], redată mai sus, ca și transpozițiile Cope și Claisen sînt reacții permise termic. Transpoziția degenerată a bulvalenei este de asemenea o reacție sigmatropică [3.3] permisă termic, care decurge cu mare ușurință, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I). În sistemul semibulvalenei migrarea sigmatropică [3.3] decurge cu o viteză atît de mare încît această substanță are structură fluctuantă chiar la $-110°$:



Semibulvalenă

3. Regulile de selecție formulate mai sus sînt valabile pentru procesele sigmatropice în care grupa migratoare păstrează încontinuu, în timpul transpoziției, contactul cu aceeași față a sistemului polienic (migrare *suprafacială*). Dacă grupa care migrează trece de pe o față a sistemului conjugat pe cealaltă (migrare *antarafacială*), regulile de selecție de mai sus se inversează. Cele două tipuri de migrare sînt ilustrate mai jos, pentru o deplasare sigmatropică [1.5] a unui atom de hidrogen:



Suprafacială permisă termic

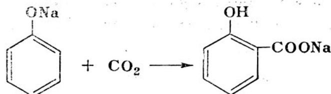
Antarafacială permisă fotochimic

2. ACIZI FENOLICI

Acizii fenolici sînt mult răspîndiți în natură. O deosebită însemnătate au unii acizi polihidroxi-benzoici, care se obțin din taninurile naturale și din alți compuși de origine vegetală, prin hidroliză sau topire alcalină.

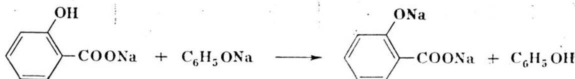
Metode de preparare. Se pot prepara acizi fenolici prin aplicarea metodelor generale, de exemplu prin oxidarea grupei metil a cresolilor, după protejarea hidroxilului fenolic (transformare în sulfat sau fosfat), prin topirea alcalină a aldehidelor fenolice greu oxidabile pe altă cale sau prin diazotarea, urmată de hidroliză, a amino-acizilor aromatici, cum este de ex. acidul antranilic. Deosebit de importantă este însă următoarea metodă de carboxilare directă a fenoxizilor alcalini.

Sinteza acizilor fenolici după Kolbe-Schmitt. 1. *a.* Prin încălzirea fenoxidului de sodiu perfect uscat, cu bioxid de carbon, se obține salicilatul de sodiu, din care se pune în libertate, prin acidulare, *acidul o-hidroxibenzoic* sau *acidul salicilic:*



Reacția decurge, în modul indicat de această ecuație, atunci cînd se lucrează într-un vas închis, sub o presiune de bioxid de carbon de 6 at, la 125°. Acesta este procedeul tehnic (după R. Schmitt, 1885), singurul aplicat astăzi.

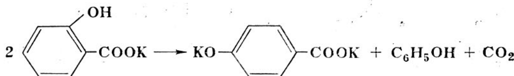
În forma inițială (Kolbe, 1860), reacția se efectua la presiunea atmosferică și la 180—200°, obținîndu-se sarea disodică a acidului salicilic. Aceasta ia naștere din reacția salicilatului de sodiu cu fenoxidul de sodiu în exces. Fenolul liberat astfel este antrenat de excesul de bioxid de carbon:



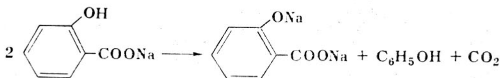
Prin urmare, la efectuarea reacției în vas deschis, nu se transformă în acid salicilic decît jumătate din fenolul introdus în reacție.

b. La tratarea fenoxidului de potasiu, cu bioxid de carbon, în condițiile indicate mai sus (varianta Kolbe) se obține, la 125°, aproape numai salicilat dipotasic; la 220° se formează însă numai *p*-hidroxibenzoat dipotasic.

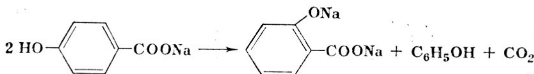
Prin încălzirea salicilatului de potasiu la 230° se obține *p*-hidroxibenzoat dipotasic, fenol și bioxid de carbon (metodă de preparare pentru *acidul p-hidroxibenzoic*):



Salicilatul de sodiu tratat în mod asemănător nu suferă izomerizare în *p*-hidroxibenzoat, ci dă numai salicilat disodic:

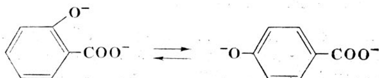


Dimpotrivă, *p*-hidroxibenzoatul de sodiu trece la 280°, în curent de CO_2, în salicilat disodic:



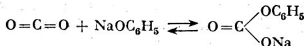
La fel se comportă şi salicilatul de litiu.

Rezultă de aici că *reacţia Kolbe este o reacţie reversibilă* şi că la temperatură înaltă se ajunge la echilibru (reacţie controlată termodinamic). Pe de altă parte se constată că echilibrul dintre anionii izomeri *orto* şi *para*:



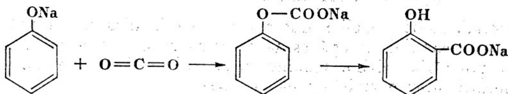
este influenţat în mod diferit de cationii sodiu şi potasiu. Explicaţia probabilă a acestui fenomen, unic în felul său, este următoarea: ionii de sodiu şi litiu formează, cu ambele grupe anionice, complecşi chelatici care stabilizează forma *orto*, în timp ce ionul de potasiu cu volum mai mare chelatizează mult mai slab şi la temperatură înaltă deloc. În cazul acestui ion din urmă se formează, la temperatură joasă (125°), un amestec de izomeri *orto-para* (control cinetic sau chelatizare slabă). Prin încălzire prelungită, echilibrul se deplasează apoi în favoarea formei termodinamic stabile, care este forma *para*.

c. Mecanismul sintezei Kolbe. Prin tratarea fenoxidului de sodiu, cu bioxid de carbon, la rece, se formează un compus cristalizat, căruia i s-a atribuit formula unui ester-sare al acidului carbonic (R. Schmitt, 1885):



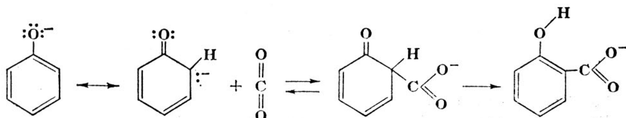
Formularea aceasta este foarte plauzibilă căci alcoxizii metalelor alcaline reacţionează în mod analog cu bioxidul de carbon, dînd carbonaţi micşti de metal alcalin şi alchil (vol. I). Ca şi aceşti compuşi alifatici, carbonatul de fenil-sodiu se hidrolizează în contact cu apa şi se descompune reversibil în componente, la presiune joasă sau la 80°, la presiunea normală.

În conformitate cu o teorie veche a substituţiei aromatice, s-a admis multă vreme că esterul-sare de mai sus este un intermediar în sinteza Kolbe, care ar fi deci o transpoziţie de la grupa funcţională la nucleu:



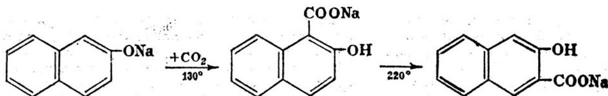
Teoria aceasta este contrazisă de fapte. În primul rînd, esterul-sare se descompune termic la o temperatură mult mai joasă decît aceea la care are loc formarea salicilatului de sodiu și deci nu poate apărea ca intermediar în condițiile în care are loc efectiv sinteza Kolbe. Pe de altă parte, s-a preparat un ester-sare cu $^{14}CO_2$ și s-a tratat acest compus cu CO_2 nemarcat, la 170° și 6 at. Salicilatul de sodiu obținut nu conținea o proporție de ^{14}C mai mare decît cea calculată pentru cazul că tot bioxidul de carbon provine din faza gazoasă (E. A. Șilov).

Bioxidul de carbon este un reactant electrofil, după cum se constată din reacția sa cu diferiți anioni organici, cum sînt aceia ai compușilor organo-metalici (vol. I) și ai cetonelor sodate (v. p. 54). Activitatea electrofilă a bioxidului de carbon este însă mică, de aceea el nu reacționează decît cu donori de electroni foarte eficace. Ionul de fenoxid este deosebit de eficient în acest sens, el putînd reacționa, datorită efectului de conjugare, în pozițiile *orto* sau *para*:



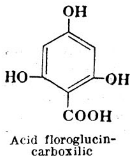
Potrivit acestui mecanism, sinteza Kolbe nu este altceva decît o inversare a reacției de decarboxilare. Efectul de conjugare fiind mai puternic în fenolii dihidroxilici, aceștia reacționează mai ușor, după cum se arată mai departe.

2. Sinteza Kolbe-Schmitt (sub presiune) se aplică la mulți fenoli monohidroxilici, de exemplu la β-naftol. Acesta dă, la 130°, *acidul 2-hidroxi-1-naftoic*, care se transformă, la 180—220°, în *acidul 2-hidroxi-3-naftoic*:



Compusul acesta din urmă este un intermediar prețios al coloranților azoici (v. „Naftol AS").

3. Fenolii di- și trihidroxilici, în special cei conținînd hidroxil în poziția *meta*, reacționează mai ușor decît fenolii monohidroxilici. În aceste reacții nu mai este necesară excluderea riguroasă a apei, ci este suficientă încălzirea fenolului cu o soluție de carbonat de amoniu sau de carbonat acid de potasiu, la 130—160°. Din resorcină se obține astfel *acidul β-resorcilic* (2,4-dihidroxibenzoic), iar din pirocatechină *acidul protocatechic* (3,4-dihidroxibenzoic) (v. formulele p. 182 — 183). *Acidul floroglucincarboxilic* (2,4,6-trihidroxibenzoic) se formează și mai ușor, încălzind floroglucina, scurtă vreme la 70—100°, cu o soluție de bicarbonat de potasiu.

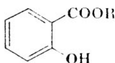


Acid floroglucin-carboxilic

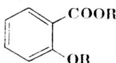
Proprietăți. Acizii fenolici sînt substanțe cristalizate. În apă rece sînt în general greu solubili, în apă caldă ușor; de asemenea se dizolvă în alcool și eter. Despre tăria acizilor fenolici v. p. 26. Acizii fenolici dau, cu clorura ferică, colorații intense violete pînă la negre.

Cu carbonații alcalini, acizii fenolici formează săruri ale grupei carboxil, HOC_6H_4COONa; cu hidroxizii alcalini în exces, se formează și sărurile grupelor fenolice, $NaOC_6H_4COONa$.

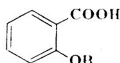
Prin încălzire cu alcooli, în prezență de acizi minerali, se obțin esteri carboxilici normali (I). Prin metodele obișnuite de alchilare, de ex. prin tratare cu iodură de metil sau sulfat de metil, în prezența hidroxidului de sodiu, sau cu diazometan în soluție eterică, se obțin eteri-esteri (II). Prin hidroliza alcalină a celor din urmă, se obțin eterii fenolici (III).



I



II



III

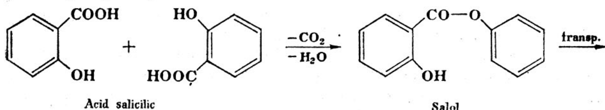
Acidul salicilic formează o clorură acidă normală, cînd este tratat cu $SOCl_2$ și urme de $AlCl_3$. Aceasta reacționează însă cu ea însăși la încălzire. Derivații acizilor fenolici, în care grupele OH sînt protejate prin acilare, formează cloruri acide în mod normal.

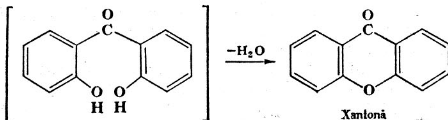
Acizii fenolici, deosebit de ușor cei polifenolici, se decarboxilează la încălzire, trecînd în fenolul respectiv și bioxid de carbon.

Derivați mai importanți. *Acidul salicilic*, *acidul o-hidroxibenzoic*, se găsește în stare liberă în frunzele de siminichie, în florile de mușețel și de crețușcă *(Spirea ulmaria)* și, sub formă de ester metilic, în multe uleiuri eterice, cum sînt uleiul de Wintergrün (din *Gaultheria procumbens*, nord-americană), uleiul de cuișoare, de tuberoză etc. În plante, esterul metilic al acidului salicilic este combinat cu zaharuri, sub formă de glicozide, care se hidrolizează ușor sub influența enzimelor plantei.

Recristalizat din apă, acidul salicilic formează cristale aciculare, cu p.t. 157°. Sublimează cînd este încălzit sub presiune redusă și este antrenabil cu vapori de apă supraîncălziți. În apă rece este greu solubil, în apă caldă ușor. Se dizolvă și în cloroform. Cu clorură ferică, acidul salicilic dă o colorație intensă violet-roșie, care servește la recunoaștere.

Prin încălzire, acidul salicilic formează *salicilatul de fenil* (salol), care se transformă, în parte, în *xantonă:*



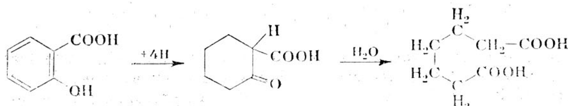


Acidul salicilic servește ca antiseptic slab și ca agent de conservare a produselor alimentare. Sub forma sării de sodiu, se întrebuințează ca medicament împotriva reumatismului articular. Derivatul acetilat la grupa hidroxil, *acidul acetilsalicilic* (p. t. 135°), este un medicament cunoscut sub numele de *aspirină*.

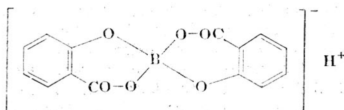
Salicilatul de metil (lichid, p.f. 222°) servește, datorită mirosului său puternic, în parfumerie. *Salicilatul de fenil, salolul* (p. t. 43°), se utilizează ca antiseptic slab. Se prepară prin tratarea salicilatului de sodiu cu fenoxid de sodiu și oxiclorură de fosfor.

Acidul salicilic se întrebuințează în cantități mari pentru fabricarea unor coloranți azoici.

Prin reducerea energică a acidului salicilic cu sodiu, în soluție de alcool amilic, se obține *acid pimelic*, care ia naștere prin scindarea acidă a acidului ciclohexanon-carboxilic, format intermediar:



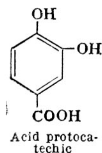
Acidul salicilic formează cu acidul boric, *acidul bor-salicilic* un acid complex, scindabil în enantiomeri datorită structurii sale spiranice (Böesecken):



Acidul m-hidroxibenzoic, p. t. 188°, se prepară din acidul *m*-sulfobenzoic, prin topire alcalină. Sublimează fără să se descompună, este ușor solubil în apă, nu dă reacție cu clorură ferică și nu are proprietăți antiseptice.

Acidul p-hidroxibenzoic, preparat în modul arătat mai sus, conține o moleculă de apă de cristalizare, pe care o pierde la 100°, și se topește apoi la 213 — 214°, descompunîndu-se în fenol și bioxid de carbon. Spre deosebire de acidul salicilic, nu se dizolvă în cloroform. (Acidul salicilic este nepolar datorită legăturii sale de hidrogen interne, în timp ce moleculele acidului *p*-hidroxibenzoic sînt legate între ele prin legături de hidrogen; v. p. 28 și un caz similar la nitrofenoli, p. 15)

Eterul metilic al acidului *p*-hidroxibenzoic, *acidul anisic* (p. t. 184°), se găsește în uleiul de anason, unde provine din anetol (vol. I) prin oxidare.



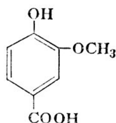
Acid protocatechic

Acizi dihidroxi-benzoici. *Acidul protocatechic* se formează prin topirea cu hidroxid de sodiu a multor produși naturali, cum sînt taninurile din clasa catechinelor (v. p. 189) și unele rășini vegetale, de ex.: guajacul, benzoe și aerelul sau asa foetida (din *Ferula asa foetida*).

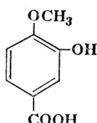
Acidul protocatechic se obține din pirocatechină, prin încălzire cu o soluție de carbonat de amoniu la 130° (alături de acidul 2,3-dihidroxibenzoic). Cristalizează cu o moleculă de apă

și se topește la 199°. La distilare se descompune în pirocatechină și bioxid de carbon. Acidul protocatechic este puternic reducător. Cu clorură ferică, în soluție apoasă, dă o colorație albastră-verde închisă.

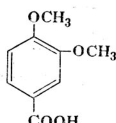
De la acidul protocatechic derivă următorii eteri fenolici:



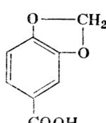
Acid vanilic



Acid izovanilic



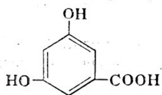
Acid veratric



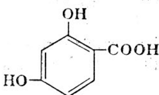
Acid piperonilic

Acidul vanilic (p. t. 211°) se obține prin oxidarea aldehidei respective, vanilina, a izoeugenolului (vol. I) și a alcoolului coniferilic (v. acolo). *Acidul veratric* (p. t. 179°) se formează la degradarea mai multor alcaloizi. *Acidul piperonilic* (p. t. 230°) este produsul de oxidare al aldehidei corespunzătoare, piperonalul, al safrolului, al izosafrolului și al acidului piperic (p. 186).

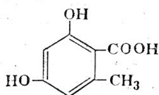
Printre acizii dihidroxi-benzoici, vom mai menționa aici:



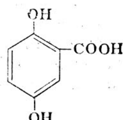
Acid α-resorcilic



Acid β-resorcilic



Acid orselic



Acid gentisic

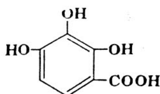
Acidul α-resorcilic (p. t. 232°) se prepară din acidul 3,5-disulfobenzoic prin topire alcalină și servește la fabricarea unor coloranți azoici și oxazinici. Nu dă reacție cu clorura ferică.

Acidul β-resorcilic (p. t. 213°) se formează la încălzirea resorcinei cu o soluție de carbonat de amoniu. Cu clorură ferică dă o colorație roșie.

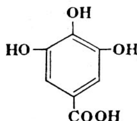
Acidul orselic (p. t. 176°), omologul metilic al acidului β-resorcilic, se descompune prin încălzire peste punctul de topire, în bioxid de carbon și orcină (vol. I). Cu clorură ferică se colorează violet intens. Despre apariția sa în plante, v. p. 188.

De la hidrochinonă derivă *acidul gentisic* (acid 2,5-dihidroxibenzoic), cu p. t. 200°. Se obține din hidrochinonă, prin sinteză Kolbe, mai bine din acidul 5-bromsalicilic, prin topire alcalină, sau din acidul salicilic, prin oxidare cu persulfat de potasiu. Încălzit la 215°, acidul gentisic se descompune în hidrochinonă și bioxid de carbon. Cu clorură ferică acidul gentisic dă o colorație albastră, oxidîndu-se după cîtva timp la chinonă și bioxid de carbon. Acidul gentisic servește ca medicament pentru tratarea reumatismului.

Acizi trihidroxi-benzoici. *Acidul 3-pirogalol-carboxilic*, un produs sintetic, se obține din pirogalol, prin încălzire cu o soluție de bicarbonat de amoniu sau de potasiu. La 195—200°, acest acid se descompune în bioxid de carbon și pirogalol.



Acid 3-pirogalol-carboxilic

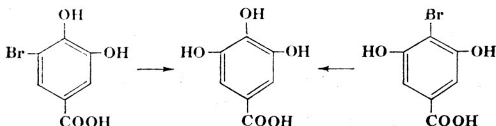


Acid 4-pirogalol-carboxilic
(Acid galic)

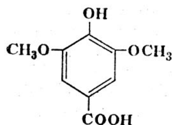
Acidul 4-pirogalol-carboxilic, acidul galic, cel mai răspîndit reprezentant al clasei, se găsește în stare liberă numai în cantitate mică, în gogoșile de ristic, în coaja de stejar, în frunzele de ceai și în unele taninuri; în stare combinată, este componenta principală a galotaninurilor, din care se obține prin hidroliză acidă sau enzimatică.

Pentru prepararea industrială, se folosesc extracte apoase, bogate în tanin, ale gogoșilor de ristic. Acestea se hidrolizează cu acid sulfuric diluat sau cu mucegaiuri *(Penicillium glaucum* și *Aspergillus niger)*, care conțin o enzimă, *tanaza*, capabilă să hidrolizeze taninul.

Structura acidului galic rezultă din următoarele sinteze, pornind de la acizii protocatechic, respectiv α-resorcilic, monobromurați. Aceștia trec, prin topire alcalină, în acid galic:



Acidul galic cristalizează în ace incolore, mătăsoase, cu o moleculă de apă de cristalizare. Se topește anhidru, la 222°, descompunîndu-se în bioxid de carbon și pirogalol. Reacția aceasta servește la prepararea pirogalolului. Acidul galic se dizolvă greu în apă rece, ușor în apă caldă, în alcool și în eter. Are un gust acrișor și astringent.



Acid siringic

Acidul galic are proprietăți reducătoare puternice: precipită metal din soluțiile sărurilor de argint și de aur. În soluție alcalină absoarbe oxigen din aer, întocmai ca pirogalolul, colorîndu-se brun. Sarea feroasă a acidului galic este solubilă în apă și incoloră; sarea ferică este, dimpotrivă, colorată intens și insolubilă. Clorura ferică produce, de aceea, în soluția apoasă a acidului galic, un precipitat albastru-negru.

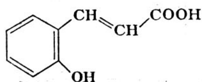
Cerneala neagră, mult utilizată înainte, era o soluție apoasă de acid galic sau tanin, sulfat feros, puțin acid sulfuric și gumă arabică. Cernelurile folosite astăzi conțin numai coloranți organici.

Sarea bazică de bismut a acidului galic, $(HO)_3C_6H_2COOBi(OH)_2$, se întrebuințează în medicină, ca dezinfectant extern inodor, sub numele de *dermatol*.

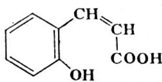
Eterul dimetilic al acidului galic, *acidul siringic*, se formează la degradarea moleculelor mai multor produși naturali, cum sînt antocianidinele: malvina și oenina (v. acolo).

Acizi hidroxi-cinamici și derivații lor. Printre acizii fenolici cu carboxilul legat de o catenă laterală, vom menționa aici numai cîțiva derivați ai acidului cinamic, care au însemnătate ca produși naturali.

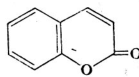
Se cunosc doi *acizi orto-hidroxi-cinamici* stereoizomeri: unul derivă de la acidul *trans*-cinamic și este numit *acidul cumaric* (sau *ortocumaric*), celălalt de la acidul *cis*-cinamic, și este numit *acidul cumarinic:*



Acid cumaric



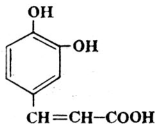
Acid cumarinic



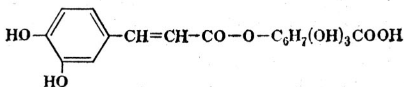
Cumarină

Numai acidul cumaric poate exista în stare liberă (cristale aciculare cu p. t. 214°). El se obține din acidul *o*-aminocinamic, prin diazotare și hidroliză, și se găsește și în unele plante alături de cumarină. Datorită configurației *cis* a dublei legături, acidul cumarinic se transformă, cu mare ușurință, în lactona sa, *cumarina*, de aceea nu este cunoscut decît în această formă și ca săruri, obținute din cumarină prin desfacerea inelului cu hidroxizi alcalini. Soluțiile sărurilor acidului cumarinic sînt galbene. Prin încălzirea lor îndelungată, cu un exces de hidroxid alcalin, ele se izomerizează dînd sărurile acidului cumaric, stabile. Pe de altă parte, acidul cumaric se transformă, sub acțiunea luminii ultraviolete, în acid cumarinic.

Acidul cafeic, *acidul* 3,4-*dihidroxicinamic*, este mult răspîndit în natură; se găsește de exemplu în cucută, în degețelul roșu *(Digitalis purpurea)*, în rășina coniferelor și este o componentă a *acidului clorogenic*, a cărui sare de potasiu apare, sub forma unei combinații moleculare cu cafeina, în concentrație mare, în boabele de cafea (K. Freudenberg). Acidul clorogenic este o depsidă a acidului cafeic cu acidul chinic, în care acidul cafeic este esterificat cu hidroxilul din poziția 3, a acidului chinic.



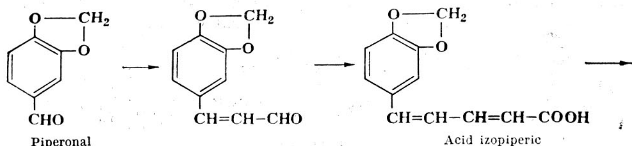
Acid cafeic

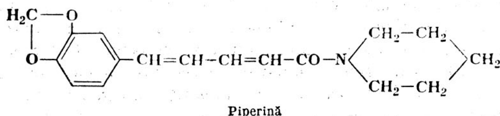


Acid clorogenic

Acidul cafeic se obține din acidul clorogenic, prin hidroliză. El are proprietăți reducătoare și dă, cu clorura ferică, o colorație verde. Prin topire cu hidroxid de potasiu, trece în acidul protocatechic. Acidul cafeic a fost sintetizat pornindu-se de la aldehida protocatechică, prin condensare cu acid malonic, în prezența unei amine secundare.

Acidul piperic (p. t. 217°) se formează prin hidroliză, alături de piperidină (v. acolo), din alcaloidul *piperina*, una din componentele cu gust arzător ale piperului. Piperina este deci piperidida acidului piperic. *Acidul izopiperic*, un stereoizomer al acidului piperic, a fost obținut din piperonal, prin condensare cu acetaldehidă, urmată de o condensare Perkin cu anhidridă acetică și acetat de sodiu:

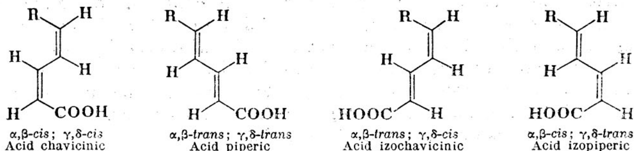




Piperină

Componenta principală cu gust arzător, din piperul negru, *chavicina*, este un stereoizomer lichid al piperinei. Ea apare alături de piperină, dar în proporție mai mică decît aceasta, în piper.

Acidul piperic poate exista în patru forme stereoizomere:

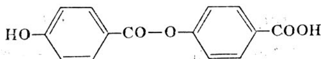


Chavicina este, cu mare probabilitate, piperidida acidului chavicinic. Acest acid nu poate fi însă izolat pur din chavicină, prin hidroliză alcalină, deoarece suferă izomerizare în acid izochavicinic (p. t. 202°) sub influența alcaliilor. *Acidul izopiperic* (p. t. 145°) se formează prin sinteza formulată mai sus.

Depside. Sub denumirea de depside (de la *depsein* = a tăbăci) se cuprind, după Emil Fischer, combinații rezultate din două sau mai multe molecule

de acizi fenolici, unite între ele prin legături esterice și avînd proprietăți mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale taninurilor naturale.

Ca exemplu vom menționa *acidul di-p-hidroxibenzoic* (o didepsidă) obținut pe cale sintetică, din acid *p*-hidroxibenzoic prin protejarea grupei fenolice, transformare în clorură acidă și condensare cu o nouă moleculă din acest acid:



Însemnată este o didepsidă a acidului galic, *acidul m-galoilgalic* sau *acidul m-digalic*, care apare în natură ca o componentă a multor taninuri (v. mai departe); se obține din taninuri, de exemplu, din taninul chinezesc, prin hidroliză blîndă. Acidul *m*-galoilgalic a fost sintetizat pornindu-se de la acidul galic, pe următoarea cale: grupele fenolice se protejează întîi prin acilare cu cloroformiat de metil (vol. I), obținîndu-se acidul tricarbometoxi-galic. Acesta se transformă, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în clorura acidă I și, prin saponificare parțială cu hidroxid de sodiu la rece, în acidul dicarbometoxigalic (II). Acești doi compuși se combină între ei și dau derivatul pentacarbometoxilat al depsidei. La saponificarea acestuia, pentru îndepărtarea grupelor carbometoxi, se produce și o izomerizare a legăturii depsidice, din poziția *para* în *meta* (E. Fischer):

$ClCOOCH_3$

PCl_5

NaOH

($R=COOCH_3$)

I

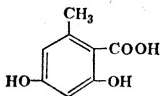
II

hidrol.

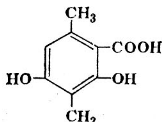
Acid *m*-galoilgalic

Acidul *m*-galoilgalic formează cristale cu p. t. 285°. El precipită gelatina, din soluţie apoasă, întocmai ca taninurile (spre deosebire de depsidele simple, cum este acidul di-*p*-hidroxibenzoic, cărora le lipseşte această proprietate).

Depsidele izolate din licheni, în număr foarte mare, derivă, după Y. Asahina, de la următorii doi acizi fenolici:



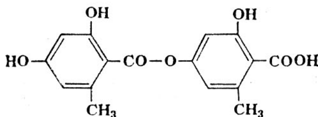
Acid orselic (Acid orcin-carboxilic)



Acid metilorcin-carboxilic

În depsidele naturale se găsesc şi numeroşi derivaţi ai acestor acizi, în care grupele metil sînt înlocuite cu alchili superiori sau cu CH_2OH, CHO, COR, COOH sau CH_2OR. În unele depside naturale, una sau mai multe grupe OH sînt metilate. Vom menţiona aici numai puţine exemple.

Acidul lecanoric, p. t. 166°, o didepsidă a acidului orselic, a fost izolat din genurile *Lecanora, Rocella* şi *Variolara*.



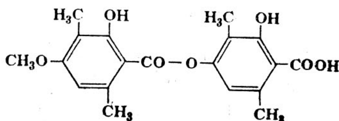
Acid lecanoric

Prin hidroliză, acidul lecanoric dă două molecule de acid orselic. Acidul lecanoric a fost obţinut şi pe cale sintetică, din acid orselic, printr-o metodă analoagă celei folosite la sinteza acidului *m*-galoilgalic (E. Fischer).

Eritrina, p. t. 148°, esterul acidului lecanoric cu alcoolul tetrahidroxilic eritritolul, se găseşte în *Rocella tinctoria*. *Acidul evernic*, p. t. 169°, eterul metilic al acidului lecanoric (cu grupa metoxi în poziţia *para* faţă de carboxilul depsidic) apare în unele specii de *Evernia*.

Acidul giroforic este o tridepsidă, compusă din trei molecule de acid orselic legate în acelaşi mod ca în acidul lecanoric; a fost izolat din *Gyrophora esculenta* (Asahina).

Acidul barbatic, p. t. 191°, din *Usnea barbata* (barba ursului sau mătreaţă de arbori) este o didepsidă metilată a acidului metilorcin-carboxilic:



Acid barbatic

Taninuri naturale şi sintetice

Se numesc *taninuri* acele componente cu gust astringent, ale plantelor, care au, în soluţie apoasă, proprietatea de a transforma pielea crudă în piele tăbăcită. Noţiunea de tanin nu decurge deci din clasificarea chimică, ci din tehnologie. Păstrarea ei este totuşi justificată de faptul că aceşti compuşi au o serie de proprietăţi comune: ei sînt absorbiţi în întregime, din soluţie apoasă, de praful de piele; ei dau cu gelatina, cu alcaloizii şi cu acetatul de plumb, precipitate şi se colorează intens cu clorura ferică. Ultimele două dintre aceste reacţii sînt specifice fenolilor şi dovedesc caracterul fenolic al acestor substanţe.

Taninurile sînt mult răspîndite în natură. Ele se găsesc în coaja, frunzele şi fructele multor plante. Printre taninurile izolate din plante crescînd în zona temperată, singurele care au întrebuinţări tehnice sînt cele din coaja de stejar (Quercus sessiliflora şi Q. pedunculata) şi din coaja de molid (Picea excelsa). Se mai întrebuinţează (în U.R.S.S.) şi coaja de salcie (Salix viminalis şi S. caprea) şi de mesteacăn (Betula alba). Mult mai numeroase şi mai importante pentru tehnică sînt taninurile obţinute din vegetale exotice. Vom menţiona dintre acestea: *sumachul*, din scoarţa de scumpie (Rhus cotinus), un arbust crescînd în Europa sudică şi orientală; *valoneea*, din ghindele unor stejari din Grecia şi Asia Mică (Quercus aegilops şi Q. valonea); taninul din lemnul castanului nobil (Castanea vesca); *divi-divi*, din fructele arborelui Caesalpinia coriaria şi *algarobilla* din fructele de Caesalpinia brevifolia, două specii de acacia, crescînd în America centrală şi sudică; *quebracho* din lemnul arborilor Schinopsis Lorentzii şi Quebracho colorado; *mimoza*, coaja unor specii de acacia australiene; *maletul*, coaja de Eucalyptus occidentalis, crescînd în Australia: *catechu* sau *gambirul*, din lemnul de Acacia catechu din India şi Sumatra şi *mirobalanele*, fructele uscate ale plantei Terminalia chebula, crescînd în India.

Gogoşile de ristic sînt excrescenţe patologice, bogate în tanin, ce apar pe frunzele sau crengile mai multor specii de stejar, în urma înţepăturii unor insecte. *Taninul turcesc* se izolează din nucile de Alep; acestea cresc pe crengile arbustului Quercus infectoria şi sînt provocate de înţepătura viespei Cynips calicis trăind la sud de Dunăre şi în Asia Mică; *taninul chinezesc* provine din gogoşile de ristic de pe frunzele de Rhus semialata din Asia orientală. Taninul din comerţ, acidul tanic al farmacopeei, se prepara, pînă la 1870, numai din gogoşile de ristic de Quercus infectoria. Astăzi este mai răspîndit taninul chinezesc din Rhus semialata. Şi în frunzele de ceai se găseşte un tanin.

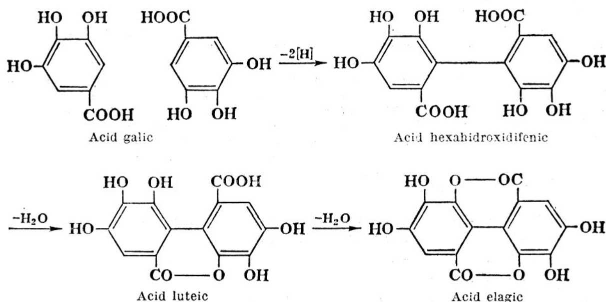
Taninurile naturale se împart în două mari clase: *taninuri hidrolizabile* şi *taninuri condensate* sau *catechinice*. Taninurile din prima categorie dau prin hidroliză cu acizi minerali sau cu tanază (v. p. 184) o monozaharidă, de obicei D-glucoză şi acid galic sau un derivat al acestui acid, după cum se va arăta mai jos. Taninurile condensate nu conţin zaharuri şi nu pot fi descompuse în molecule simple decît prin topire alcalină. Prin încălzire uscată, taninurile hidrolizabile dau pirogalol, iar taninurile condensate dau pirocatechină. De aceea primele se numesc şi taninuri pirogalolice, iar cele din urmă taninuri pirocatechinice. În prezentul capitol ne ocupăm numai de taninurile hidrolizabile. Taninurile condensate sînt derivaţi ai catechinei, un compus din clasa benzopiranilor şi vor fi trataţi o dată cu aceştia.

Clasa taninurilor hidrolizabile cuprinde, la rîndul ei, două categorii: *galotaninurile* şi *elagotaninurile*. Primele dau prin hidroliză, în afară de o monozaharidă, numai acid galic; cele din urmă mai dau, în afară de aceşti compuşi, şi derivaţi mai complicaţi ai acidului galic, de tipurile arătate mai departe, printre care acidul elagic este cel mai răspîndit şi cunoscut mai de multă vreme.

Taninurile naturale sînt solubile în apă, iar unele dintre ele și în etanol; în ceilalți dizolvanți sînt insolubile. Din plante, taninurile se extrag cu apă. De cele mai multe ori aceste extracte sînt amestecuri din care nu se obțin decît cu greu substanțe cristalizate unitare (v. mai departe, taninul chinezesc). Din cauza aceasta, stabilirea structurii taninurilor naturale prezintă dificultăți considerabile. Cercetarea taninurilor, începută de Emil Fischer cu elevii săi K. Freudenberg (1908) și M. Bergmann, a fost continuată, mai tîrziu, cu deosebit succes, de O. Th. Schmidt, W. Mayer, R. D. Haworth și alții.

Derivați ai acidului galic, din taninuri. În afară de *acidul m-galoilgalic*, descris mai sus, au mai fost izolați din produșii de hidroliză ai taninurilor și alți derivați ai acidului galic, compuși din două molecule ale acestui acid, împreunate în diferite moduri.

Acidul elagic ia naștere în reacțiile de hidroliză ale multor taninuri, de obicei alături de acid galic. Acidul elagic se poate obține din acidul galic prin dehidrogenare oxidativă cu clorură ferică, acid arsenic sau permanganat (reacție Dianin; vol. I). În aceste reacții se formează întîi *acidul hexahidroxidifenic*, care se transformă însă ușor în monolactona sa, *acidul luteic* și acesta în dilactona sa, acidul elagic:



Acid galic

Acid hexahidroxidifenic

Acid luteic

Acid elagic

Importantă pentru fiziologia vegetală este ușoara formare a acidului elagic prin simpla acțiune a aerului, în mediu alcalin, asupra esterilor acidului galic, printre care se numără și galotaninurile naturale. Pe această cale se formează, cu mare probabilitate, acidul elagic în natură (v. p. 194). Acidul elagic formează cristale gălbui, foarte greu solubile în apă, insolubile în alți dizolvanți, descompunîndu-se la încălzire fără a se topi. Se dizolvă în hidroxizi alcalini cu o culoare galbenă intensă.

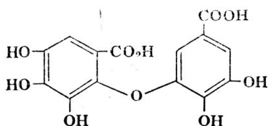
Acidul hexahidroxidifenic, primul produs de condensare oxidativă a acidului galic, a fost obținut și în forma celor doi enantiomeri (izomerie atropică, v. vol. I); se racemizează însă repede. Despre rolul important al acestui acid în structura galotaninurilor v. mai departe (p. 194).

Acidul dehidrodigalic, izolat din plante tinere și din frunze de castan nobil, este compus din două molecule de acid galic, unite printr-o legătură eterică.

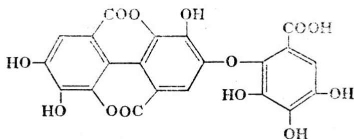
Dilactona acidului valoneic, izolată din extractul de valonea, are de asemenea structura unui eter, anume al acidului elagic cu acidul galic.

Acidul chebulic, „acidul de scindare", se obține prin hidroliza acidului chebulinic și a acidului chebulagic, două taninuri izolate din mirobalane (fructe de *Terminalia chebula*). După cum se vede din formulă, acidul chebulic poate fi considerat ca un derivat al acidului luteic, în care unul din inele este hidrogenat și scindat oxidativ.

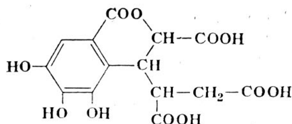
Acidul brevifolin-carboxilic se formează prin hidroliza unui tanin, cristalizat, de culoare galbenă, *brevilagina*, izolat din algarobilla. Din formulă reiese, și în cazul acesta, înrudirea cu acidul elagic respectiv luteic, în care unul din inele a fost oxidat la o di- sau tricetonă, care a suferit apoi o transpoziție de tip benzilic, cu îngustare de ciclu. Acidul brevifolin-carboxilic se decarboxilează relativ ușor, dînd o ceto-lactonă fenolică, *brevifolina*.



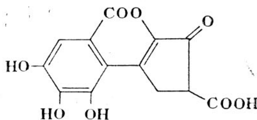
Acid dehidrodigalic



Dilactona acidului valoneic



Acid chebulic

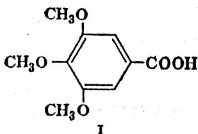


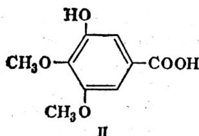
Acid brevifolin-carboxilic

Galotaninuri. După cum s-a mai spus taninurile din această clasă dau, prin hidroliză, o monozaharidă și acid galic. Primele studii au fost efectuate cu taninul turcesc și taninul chinezesc (de E. Fischer și școala sa). Din aceste materiale nu a fost posibil să se izoleze substanțe unitare, nici chiar cu ajutorul metodelor moderne, cum sînt cromatografia de repartiție și repartiția în contra-curent. Din cauza aceasta este greu să se aplice, în această clasă de substanțe, criteriile obișnuite de puritate și identitate.

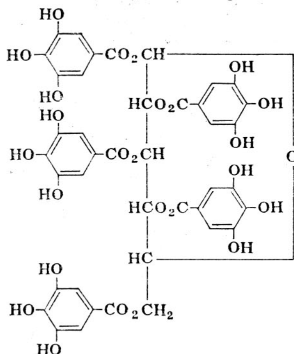
Taninul turcesc $[\alpha]_D$ $+5°$ (în H_2O) (v. proveniența, p. 189) dă prin hidroliză aproximativ cinci moli de acid galic, la un mol de glucoză, alături de puțin acid elagic. Prin metilarea totală a taninului turcesc cu diazometan, urmată de hidroliză, se obține în majoritate acid tri-O-metilgalic (I) și puțin

acid 3,4-di-O-metilgalic (II). Urmează de aici că o parte din acidul galic este conținut în moleculă ca acid *m*-galoilgalic:

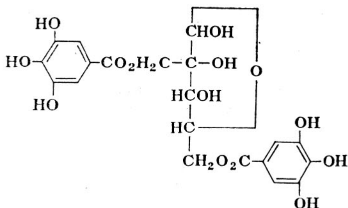




Pentagaloil-glucoza sintetică seamănă mult cu taninul turcesc și tăbăcește pielea ca și acesta, dar identitatea nu este perfectă fiindcă, în taninul natural o parte din acidul galic este legat ca acid *m*-galoilgalic, iar taninul natural conține și acid elagic.



Pentagaloil-glucoză



Tanin de hamameli

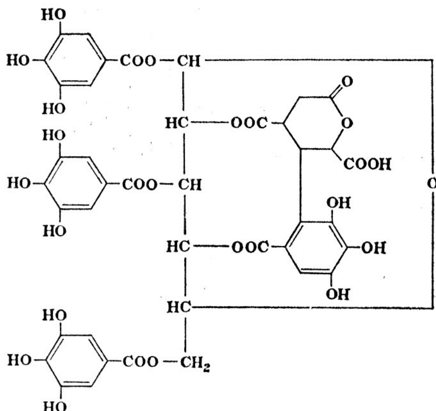
Taninul chinezesc, $[\alpha]_D$ circa $+70°$ (v. p. 189), dă prin hidroliză D-glucoză și acid galic, în raport molar de 1: 9. De aici s-a tras concluzia că aproximativ patru molecule de acid galic sînt legate sub formă depsidică. Prin metilare totală cu diazometan și hidroliză se obțin eterii di- și trimetilici ai acidului galic, în proporție molară de aproximativ 1:1. S-a dedus de aici că taninul chinezesc are o structură similară cu a taninului turcesc, dar conține patru resturi de acid *m*-galoilgalic și numai un rest de acid galic.

Prin sinteză s-a obținut o penta-*m*-digaloil-glucoză, pornindu-se de la clorura unui acid *m*-galoilgalic în care toți hidroxilii fenolici erau protejați cu grupe acetil. Cu aceasta s-au esterificat hidroxilii glucozei, obținîndu-se derivatul acetilat total al penta-*m*-digaloil-glucozei, din care s-au îndepărtat apoi grupele acetil prin hidroliză blîndă. Produsul obținut este mult asemănător cu taninul chinezesc natural.

Asemănarea nu este însă perfectă, în special în ce privește activitatea optică. Mai tîrziu a fost posibil să se separe taninul chinezesc, prin adsorpție fracționată pe hidroxid de aluminiu, în mai multe fracțiuni cu $[\alpha]_D$ variind de la $+30$ la $+158°$ (în H_2O) și cu raportul glucoză: acid galic crescînd de la 1: 8 la 1; 10. Rezultă de aici că taninul chinezesc este un amestec de molecule construite după același plan, în care grupele hidroxil ale glucozei sînt esterificate în cea mai mare parte cu acid *m*-galoilgalic, dar și cu acid galic.

Taninul de hamameli, frumos cristalizat, izolat din coaja arbustului nord-american, *Hamamelis virginica*, se distinge prin structura neobişnuită, ramificată a monozaharidei sale (2-hidroximetil-D-riboză). Această monozaharidă este esterificată cu două resturi de acid galic, cu mare probabilitate la cele două grupe de alcool primar din moleculă (v. formula).

Acidul chebulinic este un tanin cristalizat, izolat din mirobalane (v. p. 189). Prin hidroliză cu apă la fierbere el dă 3,6-digaloil-glucoză, acid galic şi „acidul de scindare", numit mai tîrziu, după ce i s-a stabilit structura, acid chebulic. Formula probabilă a acidului chebulinic este (O. Th. Schmidt):



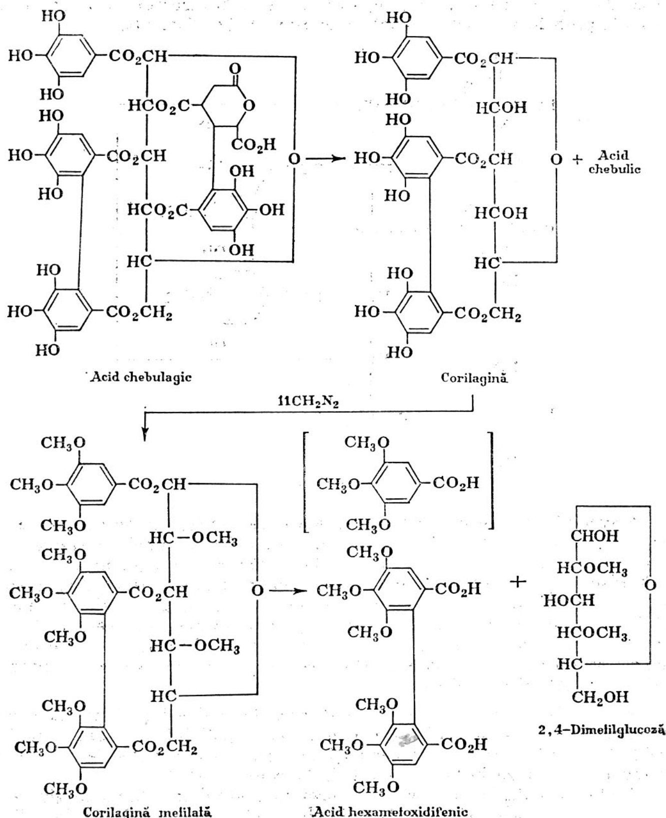
Acid chebulinic

Elagotaninuri. Se cuprind, sub această denumire, taninurile care pun în libertate acid elagic la hidroliza acidă sau chiar la simpla conservare a extractelor apoase (extracte folosite în tăbăcărie). Elagotaninurile sînt mult răspîndite în natură şi importante pentru tehnică. Din clasa aceasta fac parte taninurile conţinute în valonea, mirobalane, divi-divi, algarobilla, castanul nobil şi coaja de stejar (taninul extras din acest material din urmă dă, prin hidroliză, 18—24% acid elagic). În anii din urmă s-au înregistrat succese remarcabile în stabilirea structurii cîtorva reprezentanţi mai importanţi ai acestei clase.

Acidul chebulagic şi *corilagina* sînt primele taninuri obţinute în stare pură cristalizată; ele au fost izolate din mirobalane şi divi-divi (O. Th. Schmidt, 1948). La purificarea acestor compuşi au fost folosite metodele moderne de cromatografie pe hîrtie şi repartiţie în contra-curent.

Acidul chebulagic trece prin hidroliză cu acid sulfuric diluat în glucoză, acid galic, acid elagic şi acid chebulic. În condiţii mai blînde de hidroliză

acidul chebulagic se transformă în corilagină și acid chebulic. Pe de altă parte, corilagina, metilată total cu diazometan, dă un metil-derivat, în care toate cele 11 grupe HO sînt eterificate. Din acesta se obține, prin hidroliză alcalină, acid hexametoxidifenic și 2,4-dimetilglucoză. Din toate aceste reacții se deduc următoarele formule ale celor două taninuri:



Acidul hexametoxidifenic, obținut pe calea indicată mai sus, este optic activ cu $[\alpha]_D$ $+25{,}8°$. Acesta este primul caz de activitate optică prin izomerie atropică (vol. I) întîlnit în natură. Desigur că și acidul hexahidroxidifenic, din taninuri, este optic activ; cînd este pus în libertate, prin hidroliză, acest acid se transformă însă repede, prin deshidratare, în acid elagic și totodată se racemizează. Acidul elagic nu este deci conținut ca atare în taninuri, ci este un produs artificial ce ia naștere în cursul prelucrării.

Privind formulele taninurilor, descrise mai sus, devine aparentă înrudirea lor biogenetică. Este foarte probabil că acidul chebulinic provine din pentagaloil-glucoză, printr-o transformare oxidativă a două resturi de acid galic și că acidul chebulagic este rezultatul unei eliminări oxidative de hidrogen între două resturi de acid galic din molecula acidului chebulinic.

Tăbăcirea pielii. Pielea crudă are proprietatea de a se îmbiba cu mari cantități de apă și, în această stare, este expusă putrezirii, prin acțiunea microorganismelor. În stare uscată este dură și transparentă. Prin tăbăcire, pielea pierde capacitatea de îmbibare cu apă și se transformă într-un material imputrescibil, flexibil, cu o mult mai mare rezistență mecanică.

Pielea animalelor superioare se compune din trei straturi: cel exterior subțire, *epiderma*, cel intermediar, *corium* sau *cutis*, și cel interior sau *subcutis*. Epiderma este compusă dintr-o proteină cornoasă moartă, *keratina*, asemănătoare cu materia din păr, unghii și coarne. Epiderma ca și subcutis trebuie îndepărtate în operațiile premergătoare tăbăcirii. Corium singur este materia primă a tăbăcăriei. Corium se compune din fibre de *colagen* (v. acolo) întrețesute intim, și dintr-o materie neformată, tot proteică (o glicoproteidă), *coriina*, care are rolul unui ciment între fibrele de colagen.

Coriina este solubilă în alcalii și se elimină, în cea mai mare parte, în timpul tratamentului premergător cu lapte de var (cenușărit), care are drept scop principal îndepărtarea epidermei și a părului. După curățirea prin mijloace mecanice a stratului interior, pielea este decalcificată, prin înmuiere în apă acidulată cu acizi minerali (clorhidric, sulfuric), sau cu acizi organici (formic, acetic, lactic). Îndepărtarea părului se poate face și prin operația numită *asudare*, o putrezire incipientă controlată, în care se formează amoniac.

Pielea se supune apoi unui proces fermentativ (sama), cu ajutorul unor enzime produse de bacterii ce se găsesc în tărîțe fermentate, în excremente de cîini sau de păsări sau, cel mai bine, cu secreție pancreatică (oropon etc.). Aceasta conține enzime proteolitice (tripsină), care dizolvă unele proteine nefibroase și produc prin aceasta o afînare a fibrelor de colagen din corium, indispensabilă tăbăcirii ulterioare. Acțiunea samalei se întrerupe, în momentul voit, printr-o baie acidă (*piclaj*).

Pielea crudă (pielea gelatină) astfel preparată are un conținut mare de apă (70—80%). Abia acum se trece la tăbăcirea propriu-zisă.

1. *Tăbăcirea cu taninuri vegetale* este cunoscută încă din antichitate. Peile se înmoaie, așezate în straturi, în putini sau în gropi cimentate, avînd între ele materialul tanant, de exemplu coajă de stejar mărunțită. După ce coaja este epuizată, se repetă operația de trei pînă la cinci ori, cu coajă nouă. Întreaga tăbăcire durează, pentru piei mai groase, 8 luni pînă la 2 ani.

Mediul, în timpul tăbăcirii, este slab acid.

Procesul poate fi scurtat pînă la aproximativ 80 de ore, în *tăbăcirea în butoi* sau *tăbăcirea cu extracte*. Aceasta se realizează în butoaie rotative, în care pielea vine într-un contact mai intim cu o soluție concentrată a taninului. Aceste extracte tanante se prepară prin tratarea părților de plante, în special exotice, cum sînt quebracho, mimoza, valoneea, lemnul de castan etc. cu apă, uneori în prezență de bisulfit de sodiu, și evaporarea soluțiilor obținute pînă la consistență păstoasă sau solidă.

2. *Tăbăcirea minerală* întrebuinţează săruri de aluminiu (piele albă pentru mănuşi), de fer şi în special de crom. Se porneşte de la alaun cromic sau de la dicromat de potasiu, care se reduce cu tiosulfat de sodiu sau cu alţi agenţi reducători. Soluţia obţinută conţine o sare bazică a cromului trivalent, cu compoziţia aproximativă $Cr_2(OH)_2(SO_4)_2$ (în cazul soluţiei sulfurice). Această sare se transformă în complecşi cu molecule mari (izo-poli-baze) şi caracter coloid care se fixează pe fibră. Pielea obţinută este de culoare deschisă, rezistentă, dar poroasă şi lipsită de consistenţă. De aceea, de multe ori se aplică o tăbăcire combinată, cu săruri de crom şi taninuri vegetale.

3. *Tăbăcirea cu grăsimi* se efectuează prin îmbibarea pielii cu uleiuri de peşte, conţinînd acizi nesaturaţi cu cel puţin patru duble legături şi expunerea ei la oxidare cu aer. Se produce o polimerizare oxidantă a grăsimii, iar polimerul rezultat rămîne strîns fixat de fibrele de colagen. Pielea obţinută este moale, permeabilă pentru apă şi ea poate fi spălată.

4. *Procedee speciale.* Pielea crudă, care urmează a fi tăbăcită cu grăsimi sau cu săruri de aluminiu se supune adesea unei tăbăciri premergătoare cu *formaldehidă.* La fel şi blănurile. Formaldehida reacţionează cu proteinele, condensîndu-se cu grupele NH ale catenelor polipeptidice, în acelaşi mod cum se condensează cu ureea (vol. I) şi realizînd deci legături rigide între catene, $>N—CH_2—N<$ (reticulare). Pielea tăbăcită numai cu formaldehidă este dură „tinicheloasă", resturile CH_2, care se adaugă moleculei, au o greutate minimă, în raport cu a proteinei.

Chinona are, de asemenea, proprietatea de a tăbăci pielea.

Un procedeu recent, deosebit de interesant, este *tăbăcirea cu sulfocloruri,* RSO_2Cl, şi anume cu sulfocloruri alifatice obţinute din alcani cu catene de 15—30 atomi de carbon, prin procedeul sulfoclorurării cu SO_2 şi Cl_2 (mersoli). Sulfoclorurile se fixează de grupele $—NH_2$ ale fibrei de colagen, cu care formează sulfonamide, $RSO_2NH—$, foarte rezistente. Procedeul acesta este probabil destinat să înlocuiască tăbăcirea cu grăsimi, pentru obţinerea pieilor moi.

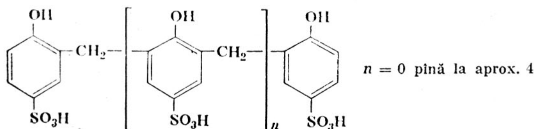
În sfîrşit, mai trebuie menţionată *tăbăcirea cu taninuri sintetice* care se răspîndeşte din ce în ce mai mult (v. mai departe).

Modul de fixare a taninurilor, pe macromolecula de colagen, diferă cu natura lor. După cum s-a arătat mai sus, pielea pregătită pentru tăbăcire (pielea gelatină) este îmbibată cu cantităţi mari de apă. Această apă este fixată de grupele polare ale macromoleculei de proteină, anume de grupele COO^- şi NH_3^+ prin forţe ioni-dipoli şi de grupele OH şi NH_2, prin legături de hidrogen. Grupele CO—NH ale macromoleculei de proteină fixează de asemenea apă de hidratare (solvatare). Rolul tăbăcirii este de a înlocui aceste molecule de apă, cu molecule de tanin mult mai tare legate de fibra de proteină, blocînd astfel centrele polare capabile de a fixa apă, ale acesteia.

Sînt trei moduri diferite prin care taninul se poate fixa de fibra de colagen: 1. *prin condensare,* adică prin formare de legături covalente, aşa cum s-a arătat mai sus la formaldehidă şi la sulfocloruri. Tot ca o condensare poate fi socotită şi formarea de complecşi între sărurile bazice de crom şi grupele NH_2 ale proteinei; 2. *prin formare de săruri,* cum este cazul la unele taninuri sintetice descrise mai departe; 3. *prin legături de hidrogen.* Acest mod de fixare este acela al taninurilor vegetale obişnuite. Taninurile vegetale sînt compuşi fenolici, ale căror grupe OH formează legături de hidrogen cu grupele polare ale fibrei de colagen, în acelaşi mod ca moleculele de apă. Compuşii rezultaţi sînt însă stabili numai atunci cînd taninul are o moleculă mare şi posedă deci un număr mare de grupe HO putînd forma legături de hidrogen. De aceea, fenolii mononucleari simpli nu aderă la fibră şi o bună fixare se observă numai la taninurile cu molecule mari, cum sînt taninurile naturale, ale căror soluţii au caracter aproape coloid. Pe de altă parte, taninul mai are în afară de funcţiunea de a bloca grupele reactive ale macromoleculei, şi pe aceea de a constitui un strat protector în jurul fibrelor de colagen, împiedicînd lipirea lor. Formarea unui asemenea strat, de grosime considerabilă, mai reiese şi din cantităţile mari de tanin ce se fixează de piele şi care sînt, la taninurile vegetale, de minimum 25% şi ajung pînă la 45% din greutatea pielei tăbăcite uscate.

După tăbăcirea propriu-zisă, pielea este supusă operaţiilor de finisaj: stoarcere, egalizare (fălţuire), spălare, neutralizare, uscare, vopsire şi ungere.

Taninuri sintetice. 1. Primele încercări sintetice (Stiasny, 1911) au condus la rășini de tip novolac (vol. I) sulfonate. Acestea se obțin pornindu-se de la fenoli sau cresoli sulfonați sau de la acid β-naftalinsulfonic prin condensare cu formaldehidă. Produșii („neradoli") se pot reprezenta prin formule schematizate de felul:



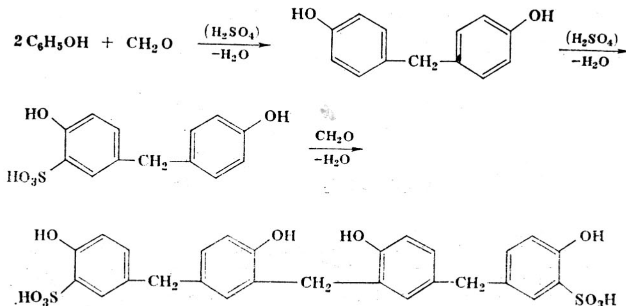
$n = 0$ pînă la aprox. 4

Substanțele de acest fel, puternic acide, se fixează de grupele bazice ale proteinei, ca săruri. Tăbăcirea se face la *pH* scăzut. Cantitatea de tanin astfel fixată de fibră, fiind limitată de proporția de grupe bazice ale acesteia, este mică. În consecință nu se poate realiza o tăbăcire completă și produșii de acest tip se utilizează numai ca *taninuri auxiliare*, tăbăcirea fiind apoi completată cu taninuri vegetale. Taninurile auxiliare se aplică uneori și simultan cu taninuri vegetale ceea ce prezintă mari avantaje tehnice, anume: scurtarea timpului de tăbăcire prin ușurarea pătrunderii taninurilor vegetale în piele, dizolvarea mai bună a acestor taninuri și deci o economisire a lor, apoi obținerea unei culori mai deschise a pielii.

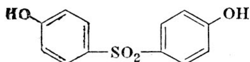
Ca taninuri auxiliare se folosesc și așa-numitele *extracte ligninice*, care se obțin, prin diferite operații de purificare, din leșiile bisulfitice rezultate ca deșeu la fabricarea celulozei (v. „Tehnologia celulozei și a derivaților ei"). Componentele active ale acestor extracte ligninice sînt *acizii ligninsulfonici*, ce iau naștere prin degradarea ligninei sub acțiunea bisulfitului (v. „Lignina").

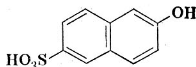
2. Printr-o cercetare sistematică s-a ajuns la taninuri ce pot produce o tăbăcire completă, cu rezultate practice tot atît de bune ca taninurile naturale („taninuri de înlocuire", „Sintani"). Dintre numeroasele substanțe descrise în literatură, vom alege aici cîteva exemple:

a. Tanin sintetic pe bază de novolac (Tanigan extra B):

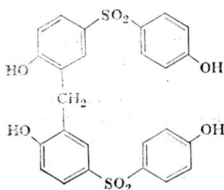


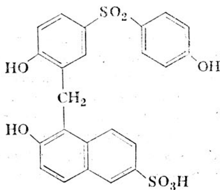
b. Tanin sintetic pe bază de diaril-sulfone (Tanant QE). Prin condensarea fenolului cu cantităţi insuficiente de acid sulfuric se obţine hidroxidifenil-sulfona; o altă componentă, acidul 2-naftol-6-sulfonic se fabrică prin sulfonarea β-naftolului:

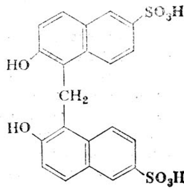




Amestecul acestor doi compuşi, condensat cu formaldehidă în prezenţă de acid sulfuric duce la un amestec de trei substanţe, care constituie un tanin eficace:







Taninurile de acest tip, neconţinînd grupe sulfonice sau conţinînd numai puţine asemenea grupe se fixează pe proteină, întocmai ca şi taninurile naturale, prin legături de hidrogen. Tăbăcirea se face, în acest caz, în soluţii numai slab acide, deosebindu-se astfel de tăbăcirea cu taninuri auxiliare.

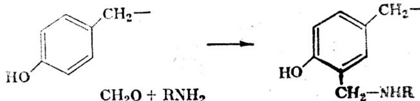
3. Aşa-numita *tăbăcire cu răşini* se bazează pe principiul de a introduce în piele compuşi cu molecule relativ mici, solubili în apă, care se transformă apoi, prin procese de policondensare, în compuşi macromoleculari insolubili. În acest scop se utilizează *metilolureea* şi *dimetilolureea* (vol. I):


$HOCH_2—NH—CO—NH_2$


$HOCH_2—NH—CO—NH—CH_2OH$

şi, cu rezultate mai bune, *metilol-derivaţi ai cianguanidinei* şi ai *melaminei* (vol. I).

4. *Taninuri cationice* se obţin din taninuri sintetice fenolice, de tipul descris mai sus, prin condensare cu formaldehidă şi o amină primară (reacţie Mannich, v. vol. I):



Dacă molecula conţine şi grupe sulfonice se obţin *taninuri amfotere*.

O variantă interesantă a metodei constă în a produce taninul chiar în cursul tăbăcirii. Pentru aceasta se tratează pielea, la *pH* scăzut, cu un fenol reactiv, cum este resorcina, şi cu formaldehidă. În aceste condiţii, rolul aminei primare în condensarea Mannich îl joacă grupele NH_2 (ale resturilor de lisină, v. cap. „Proteine") din molecula colagenului.

IV. HIDROXI-ALDEHIDE ȘI HIDROXI-CETONE

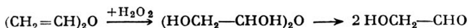
Combinațiile conținînd în moleculele lor, alături de o grupă aldehidică sau cetonică, grupe hidroxil, se împart în: 1. *monohidroxi-aldehide* și *monohidroxi-cetone*; 2. *polihidroxi-aldehide* și *polihidroxi-cetone* și 3. *aldehide* și *cetone fenolice.*

Printre polihidroxi-aldehidele și -cetonele alifatice, cele mai însemnate sînt *monozaharidele*, compuse dintr-o catenă normală, purtînd o grupă carbonil și mai multe grupe hidroxil. Acestea, împreună cu derivații lor funcționali, *oligozaharidele* și *polizaharidele*, formează importanta clasă a *hidraților de carbon.*

1. MONOHIDROXI-ALDEHIDE ȘI MONOHIDROXI-CETONE

Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele alifatice sînt substanțe reactive, din care cauză multe dintre ele sînt greu de obținut în stare pură. Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele aromatice sînt însă mult mai stabile.

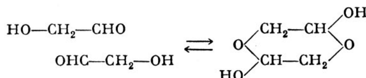
α-Hidroxi-aldehide. *Aldehida glicolică, glicolaldehida*, $HOCH_2—CHO$, se obține cel mai bine din acid dihidroximaleic, prin decarboxilare în soluție apoasă, la 50—60° (v. p. 81). Se mai formează prin ozonizarea alcoolului alilic, prin oxidarea glicolului cu apă oxigenată în prezență de sulfat feros (reactiv Fenton) și prin oxidarea divinil-eterului sau a acetatului de vinil, cu apă oxigenată în prezență de tetroxid de osmiu:



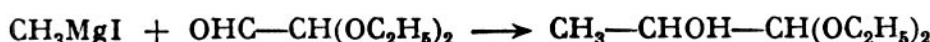
$$(CH_2{=}CH)_2O \xrightarrow{+H_2O_2} (HOCH_2—CHOH)_2O \longrightarrow 2\,HOCH_2—CHO$$

Se formează, de asemenea, aldehidă glicolică prin condensarea formaldehidei cu ea însăși, în prezență de carbonat de calciu sau de hidroxid de taliu (v. p. 261).

În soluție apoasă, aldehida glicolică este conținută ca monomer. Acesta se obține, la evaporarea acestei soluții, sub forma unui sirop dulce. După scurtă vreme, monomerul trece într-un *dimer*, cu structura unui 2,5-dihidroxi-1,4-dioxan:



Aldehida lactică, $CH_3—CHOH—CHO$, se obține, sub formă de acetal, prin reducerea acetalului metilglioxalului, $CH_3—CO—CH(OC_2H_5)_2$, sau pornind de la monoacetalul glioxalului:



$$CH_3MgI + OHC—CH(OC_2H_5)_2 \longrightarrow CH_3—CHOH—CH(OC_2H_5)_2$$

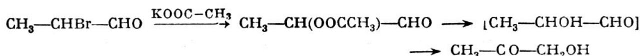
Acetalul obținut se hidrolizează apoi cu acid sulfuric diluat, rece.

Ca și omologul inferior, aldehida lactică formează un dimer cristalizat (p.t. 105°), care se depolimerizează în soluție apoasă. Prin evaporarea acesteia se obține monomerul sub forma unui lichid mobil, distilabil în vid înalt, care după cîteva zile trece în dimer.

Aldehida lactică se izomerizează la încălzire în soluție apoasă, dînd hidroxiacetona:


$$CH_3—CHOH—CHO \longrightarrow CH_3—CO—CH_2OH$$

Reacția aceasta este analoagă unei transpoziții importante din seria monozaharidelor (v. „Transpoziția de Bruyn-van Eckenstein"). Din cauza acestei ușoare izomerizări nu se obține aldehidă lactică, la hidroliza bazică a acetatului ei, ci se formează hidroxiacetonă:

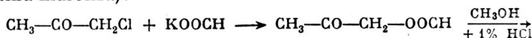

$$CH_3—CHBr—CHO \xrightarrow{KOOC-CH_3} CH_3—CH(OOCCH_3)—CHO \longrightarrow [CH_3—CHOH—CHO] \longrightarrow CH_3—CO—CH_2OH$$

Hidroxi-malondialdehida, aldehida acidului tartronic, $CHOH(CHO)_2$, este cunoscută numai în formă enolică, $CHOH{=}C(OH)-CHO$, numită *reductonă* (reductona triozelor). Se obține din diferiți hidrați de carbon, ca glucoza și dihidroxiacetona, prin tratare cu hidroxizi alcalini în condiții controlate și izolare ca sare de plumb (H. von Euler, 1933). Formează cristale, p.t. 146° (descomp.), solubile în apă și în alți dizolvanți polari. Este un acid de tăria acidului acetic; formează săruri cu metalele. Reduce iodul și indicatori caracteristici ca diclorfenol-indofenolul. Puterea reducătoare mare se datorește structurii endiolice, ce se mai întîlnește încă în acidul reductic, în acidul ascorbic și în acidul rodizonic. Se izomerizează ușor dînd hidroxi-metilglioxal:


$$OHC—CHOH—CHO \longrightarrow HOCH_2—CO—CHO$$

Toți endiolii dau reacții de culoare caracteristice cu clorurile de Fe^{III} și Ti^{III} în soluție de metanol cu piridină.

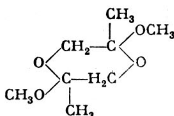
α-Hidroxi-cetone. *Hidroxiacetona*, *acetolul*, *alcoolul piruvic*, *propanolona*, $CH_3-CO-CH_2OH$, se obține din clor- sau bromacetonă, prin condensare cu formiat sau acetat de sodiu sau potasiu, urmată de metanoliză (substanța nesuportînd hidroliză):


$$CH_3—CO—CH_2Cl + KOOCH \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—OOCH \xrightarrow[+\,1\%\ HCl]{CH_3OH}$$

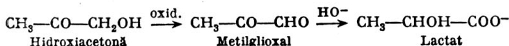

$$CH_3—CO—CH_2OH + CH_3OOCH$$

Hidroxiacetona se mai poate obține prin fermentarea oxidativă a 1,2-propilenglicolului cu bacterii de sorboză.

Hidroxiacetona este un lichid cu p.t. —17° și p.f. 147° (cu descomp.), miscibil cu apa, alcoolul și eterul în orice proporție. La conservare se polimerizează. Prin tratarea hidroxiacetonei cu metanol și acid clorhidric se obține un eter al dimerului (acetal):



Oxidarea hidroxiacetonei cu soluţie Fehling duce la acidul lactic; intermediar se formează metilglioxal (izolabil în anumite condiţii) care suferă o reacţie Cannizzaro intramoleculară:



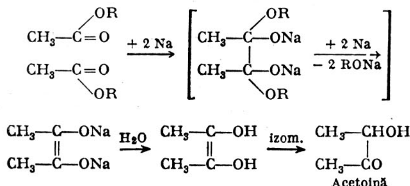
Reducerea fermentativă cu drojdie duce la propilenglicol; cu amalgam de sodiu se mai formează şi alcool izopropilic.

Hidroxiacetofenona, benzoilcarbinolul, $C_6H_5—CO—CH_2OH$, cristale cu p.t. 87°, se formează din cloracetofenonă prin reacţii similare celor folosite la prepararea hidroxiacetonei. Se poate obţine şi din fenilglicol, $C_6H_5CHOHCH_2OH$, prin oxidare. Cu metanol şi acid clorhidric uscat dă un dimer, analog celui obţinut din hidroxiacetonă.

Reduce la rece soluţia Fehling, dînd acid mandelic, şi de asemenea reduce soluţia amoniacală de azotat de argint, cu care formează formaldehidă şi acid benzoic. Prin oxidare cu acid azotic dă acid fenilglioxilic. Formează o oximă, o fenilhidrazonă, o cianhidrină, o combinaţie bisulfitică etc.

Aciloine. α-Hidroxi-cetonele secundare alifatice (α-cetoli secundari), numite şi *aciloine*, se obţin prin mai multe metode.

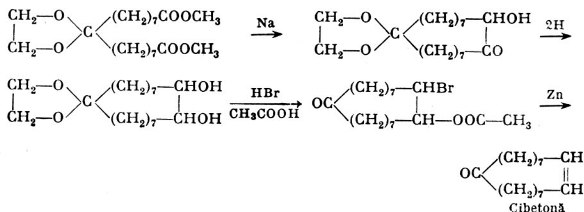
1. Se formează aciloine prin tratarea esterilor acizilor alifatici cu sodiu metalic, în soluţie benzenică sau eterică, şi hidroliza cu apă a combinaţiei metalice obţinute:



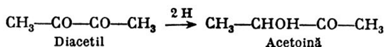
În reacţia aceasta sînt necesari cîte doi electroni pentru fiecare moleculă de ester care reacţionează şi se elimină două molecule de etoxid de sodiu. Din acetat de etil se obţine astfel *acetoina*, din izobutirat de etil *izobutiroina* etc. Ca produşi secundari se formează esteri β-cetonici. Clorurile acide reacţionează la fel ca esterii.

Reacţia aceasta se aplică cu deosebit succes la obţinerea de aciloine ciclice, pornind de la esteri de acizi dicarboxilici. Ea dă randamente bune (peste 70 %) atît la ciclurile mici (5—6 atomi de carbon), cît şi la ciclurile mari (peste 15 atomi de carbon) şi randamente satisfăcătoare (50 %) chiar la ciclurile medii (8—12 atomi de carbon) unde celelalte metode dau rezultate slabe (vol. I) (V. L. Hansley; V. Prelog). Nu este necesară aplicarea tehnicii ultradiluţiei (p. 60).

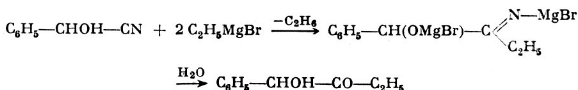
Pe calea aceasta a fost efectuată o sinteză a cibetonei (vol. I), pornindu-se de la cetalul ciclic glicolic al unui ceto-acid dicarboxilic cu 17 atomi de carbon (M. Stoll, 1948):



2. Se formează aciloine, prin reducerea α-dicetonelor cu zinc și acid sulfuric, de exemplu:

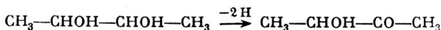


3. Prin acțiunea compușilor organo-magnezieni, asupra aldehid-cianhidrinelor, se obțin hidroxi-cetone secundare, de exemplu:



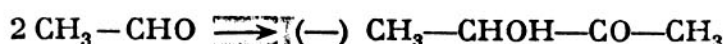
Tratate în mod asemănător, cianhidrinele cetonelor, $R_2C(OH)CN$, dau hidroxi-cetone terțiare, $R_2C(OH)-CO-R'$.

4. Se formează aciloine în diferite reacții biochimice. Astfel α-glicolii sînt oxidați de bacteriile de sorboză și de bacteriile de acid acetic și dau aciloine:



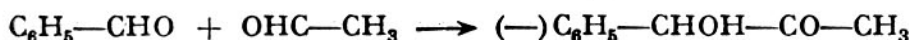
Dacă se pornește de la 2,3-butandiol racemic, este atacat numai enantiomerul levogir.

În cursul fermentației monozaharidelor cu drojdie de bere (fermentație alcoolică) se formează ca produs secundar, în cantități mici, acetoină levogiră, prin condensarea a două molecule de acetaldehidă. Reacția aceasta este atribuită unei enzime speciale *carboligaza* (C. Neuberg, 1922):



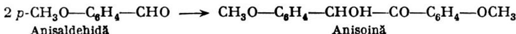
Acetoina găsită în vin, în cantitate mică, rezultă din această reacție. Se admite, de asemenea, că diacetilul din lapte provine, prin oxidare, din acetoina ce ia naștere într-o asemenea reacție fermentativă.

Dacă se adaugă benzaldehidă, într-o soluţie de zahăr în curs de fermentaţie, se obţine *fenil-propanolonă* levogiră (acetil-fenilmetanol):



$$C_6H_5—CHO + OHC—CH_3 \longrightarrow (—)C_6H_5—CHOH—CO—CH_3$$

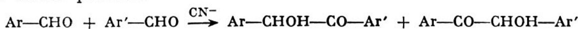
5. Aldehidele aromatice suferă, sub influenţa catalitică a cianurii de sodiu sau de potasiu, o condensare caracteristică, *condensarea benzoinică*, trecînd în aciloine aromatice sau *benzoine* (vol. I). În afară de benzaldehidă, reacţia mai poate fi aplicată la cîteva benzaldehide substituite, de exemplu:



$$2\,p\text{-}CH_3O—C_6H_4—CHO \longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CHOH—CO—C_6H_4—OCH_3$$

Anisaldehidă — Anisoină

precum şi la aldehidele naftalinei şi ale unor compuşi heterociclici cum este furfurolul, nu însă la aldehidele alifatice. Pornindu-se de la un amestec echimolecular a două aldehide aromatice, se obţine un amestec al celor două benzoine mixte posibile:



$$Ar—CHO + Ar'—CHO \xrightarrow{CN^-} Ar—CHOH—CO—Ar' + Ar—CO—CHOH—Ar'$$

Benzoine mixte pure se obţin mai uşor prin acţiunea compuşilor organo-magnezieni (de ex. C_6H_5MgBr) asupra nitrilului sau amidei unui acid mandelic.

Structura unei benzoine mixte poate fi determinată prin oxidare sau topire alcalină, care duc la o moleculă de aldehidă şi o moleculă de acid. Prima provine de obicei din jumătatea carbinolică, iar cea de-a doua din jumătatea cetonică a benzoinei. Metoda nu este însă sigură, căci înainte de ruperea moleculei de benzoină se poate produce o izomerizare a benzoinei în izomerul său. Altă metodă se bazează pe transpoziţia Beckmann a oximei:



$$Ar—CHOH—C(=NOH)Ar' \longrightarrow Ar—CHO + Ar'—CN \text{ sau } Ar'—NC$$

Aldehida provine din porţiunea carbinolică a moleculei, iar porţiunea oximică trece fie în nitril, fie în izonitril, după cum are configuraţia *anti* sau *sin* faţă de Ar'.

Acetoina, 2,3-butanolona, $CH_3—CHOH—CO—CH_3$, este un lichid la temperatura camerei; p.t. 15°; p.f. 148°. Acetoina formează spontan un dimer, cunoscut în două forme, cu puncte de topire 95° şi 85°. Dimerul acesta, mai puţin stabil decît dimerii hidroxi-aldehidelor, se depolimerizează prin simplă dizolvare în alcool sau eter.

Benzoina, $C_6H_5—CHOH—CO—C_6H_5$, formează cristale cu p.t. 137° (fără nici o tendinţă de a dimeriza).

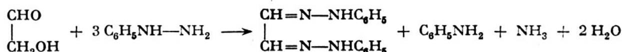
Proprietăţile compuşilor α-hidroxi-carbonilici. 1. Grupele HO şi CO din α-hidroxi-aldehide şi -cetone prezintă reacţiile normale ale acestor grupe funcţionale. Astfel hidroxi-aldehidele şi -cetonele trec prin reducere în glicoli, iar hidroxi-aldehidele prin oxidare în α-hidroxi-acizi. Grupele carbonil, din aceşti compuşi, dau oxime, fenilhidrazone, iau parte la reacţii de condensare etc. şi arată deci comportarea chimică normală a acestor grupe.

2. α-Hidroxi-aldehidele sînt agenţi reducători puternici faţă de soluţia Fehling, din care precipită, la temperatura camerei, oxid cupros şi faţă de soluţia amoniacală de azotat de argint, din care precipită argint metalic. Remarcabil este faptul că α-hidroxi-cetonele sînt agenţi reducători aproape la fel de

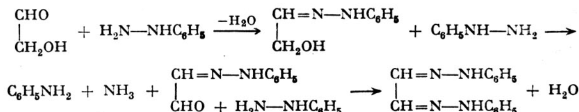
tari ca α-hidroxi-aldehidele, spre deosebire de cetonele nehidroxilate care, după cum se ştie, nu sînt reducătoare.

Reacţiile acestea amintesc pe ale monozaharidelor, la fel şi reacţia cu fenilhidrazină.

3. α-Hidroxi-aldehidele şi α-hidroxi-cetonele reacţionează în mod caracteristic cu fenilhidrazina şi dau bis-fenilhidrazonele, numite *osazone*, ale compuşilor α-dicarbonilici corespunzători. Din glicolaldehidă se formează astfel osazona glioxalului:

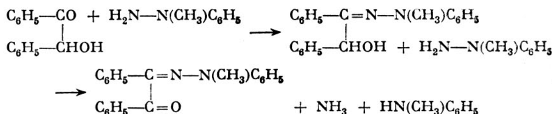


După cum se vede, la această reacţie iau parte trei molecule de fenilhidrazină, dintre care una este redusă la anilină şi amoniac. Se admite de obicei (după E. Fischer) mecanismul următor (în cataliză acidă):



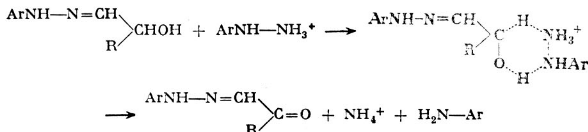
Fenilhidrazina, cunoscută ca un agent reducător puternic, apare aici ca un agent oxidant. Se ştie însă că fenilhidrazina poate fi redusă la anilină şi amoniac cînd este tratată cu agenţi reducători puternici, în mediu acid (vol. I).

Dacă se combină benzoină cu metil-fenilhidrazină în proporţie molară de 1: 3, se obţine osazona conform schemei de mai sus. Dacă proporţia de metil-fenilhidrazină introdusă în reacţie este însă mai mică, atunci singurul produs de reacţie este monohidrazona benzilului (alături de benzoină neintrată în reacţie) (G. Hensecke, 1955):



În reacţia cu fenilhidrazină nu a fost posibilă izolarea monofenilhidrazonei dicetonei. Aşa de exemplu, din benzoină şi doi moli de fenilhidrazină la temperatura camerei se obţine numai monofenilhidrazona benzoinei; la cald, cu trei moli de fenilhidrazină se formează osazona.

S-a propus pentru stadiul intermediar, de oxido-reducere, un mecanism cu stare de tranziţie ciclică (E. A. Braude, 1951) ($Ar = C_6H_5$):



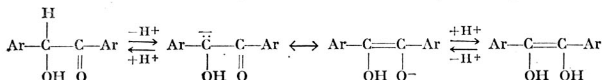
Este însă posibilă şi o altă interpretare a reacţiei, după cum se va arăta în alt loc (p. 235).

4. *Benzoinele* sînt cele mai ușor accesibile dintre toate 1,2-hidroxi-cetonele și de aceea au fost mult cercetate.

a. Cei doi izomeri ai unei benzoine mixte nu sînt deopotrivă de stabili. Astfel în următorul caz, izomerul I trece ușor în II sub influența hidroxidului de potasiu, la temperatura camerei, ceea ce dovedește stabilitatea mai mare a izomerului II:



Intermediar se formează, fără îndoială, sub influența bazei, un *ion de enolat* care trece într-un *endiol* prin acceptarea unui proton de la dizolvant:

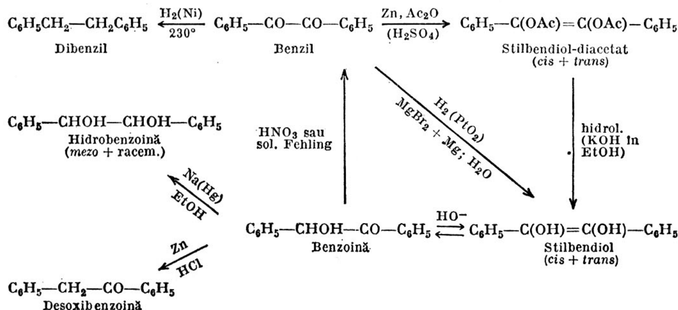


Endiolul se transformă apoi în hidroxicetona izomeră, termodinamic mai stabilă.

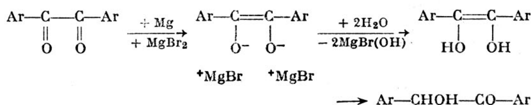
b. Cum benzoinele posedă un atom de carbon asimetric, ele pot apărea într-o formă dextrogiră și una levogiră. (Acestea se obțin din amidele acizilor mandelici optic activi, cu compuși organo-magnezieni, în modul indicat mai sus.) Benzoinele optic active se racemizează în soluție alcalină. Și în cazul acesta este probabilă apariția reversibilă a unui enol sau enolat intermediar, care nemaiavînd carbon asimetric este optic inactiv. Viteza racemizării este o indicație pentru viteza reacției de enolizare.

c. Sînt și dovezi directe pentru existența endiolilor derivînd din benzoine. Au fost captați endioli, sub formă de acetați, la reducerea benzilului cu zinc și anhidridă acetică, în prezența unei mici cantități de acid sulfuric conc. (J. Thiele, 1899). În această reacție se obțin ambii izomeri *cis-trans* ai acetaților de endiol. Acetații endiolilor trec prin hidroliză bazică în benzoine.

Produși de transformare ai benzoinelor

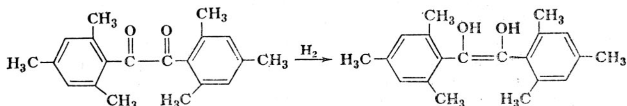


d. Reducerea benzilului reuşeşte uşor cu un amestec de magneziu şi bromură de magneziu, în eter anhidru. Se obţine un endiolat de magneziu. Endiolul care se formează la tratarea acestuia cu apă se transformă imediat în benzoină:

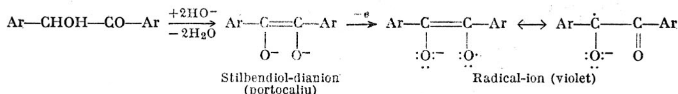


În cazul că se supune acestui tratament un benzil nesimetric, se obţine de obicei numai unul singur din cei doi izomeri posibili şi anume cel stabil.

e. Cînd poziţiile 2,6 ale uneia sau ale ambelor grupe aril ale unui benzoine sînt ocupate cu substituenţi voluminoşi, se pot izola *endioli liberi*, mai mult sau mai puţin stabili (R. C. Fuson, 1939). Trecerea endiolului în benzoină este încetinită, în cazul acesta, din cauza împiedicării sterice, produsă de substituenţii vecini, care îngreuiază accesul reactanţilor sau catalizatorilor la centrul de reacţie. Un astfel de endiol liber se obţine de exemplu prin hidrogenarea catalitică a hexametilbenzilului, cu PtO_2 şi H_2; se obţin ambii izomeri *cis-trans* ai endiolului:



f. La agitarea unei soluţii alcaline de benzoină, în alcool apos, cu aer, apare o coloraţie violetă, care dispare după un contact mai lung cu aerul. Culoarea violetă apare numai cînd o parte din benzoină este oxidată şi dispare cînd oxidarea este totală. Culoarea se poate obţine şi introducînd benzil într-o soluţie alcoolică-apoasă alcalină de benzoină, în absenţa aerului. Ea se datoreşte unui radical-ion, care ia naştere prin oxidarea ionului de endiolat, ce se formează din benzoină şi KOH (v. şi „Semichinonele").

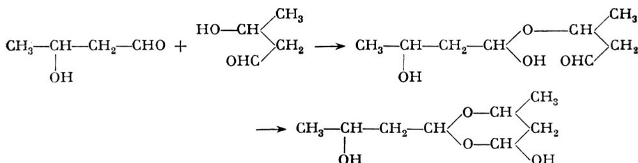


Stilbendiol-sodiul, de culoare portocalie, se obţine din benzil şi amalgam de sodiu; intermediar apare culoarea violetă a radicalului-ion (Nef; Staudinger; Bachmann, 1934).

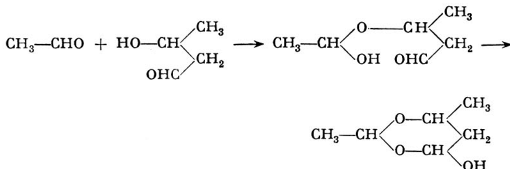
β-Hidroxi-aldehide (aldoli) şi β-hidroxi-cetone (cetoli). Combinaţiile din această clasă se formează uşor prin condensarea aldehidelor şi cetonelor, sub acţiunea catalizatorilor acizi sau bazici, şi ele au, după cum s-a arătat înainte, o mare importanţă în sinteze (vol. I, „Aldehide şi cetone. Reactii de condensare") (acetaldolul a fost preparat întîi de Wurtz în 1872).

Acetaldolul, *aldolul*, *β-hidroxibutiraldehida*, *butan-3-ol-1-al*, $CH_3—CHOH—CH_2—CHO$, distilat proaspăt (în absenţa catalizatorilor care produc eliminarea apei) este un lichid mobil, miscibil cu apa şi alcoolul, în orice proporţie (p.f. 83°/20 mm). În cîteva ore, acetaldolul se dimerizează spontan, trecînd în *paraldol* (cristale, p.t. 97°). Reacţia de dimerizare este mult accelerată de acidul acetic, care scurtează timpul la cîteva minute. Se obţine un amestec în echilibru de 80% paraldol, cu 20% acetaldol. Paraldolul se depolimerizează la distilare sub presiune redusă, trecînd în acetaldol.

Paraldolul este un derivat de 1,3-dioxan. Compusul acesta ia naştere prin două reacţi consecutive de semiacetalizare (E. Späth, 1941):



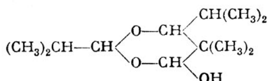
Stabilirea structurii dimerilor aldolilor a lămurit o serie de fapte observate mai de mult la *condensarea aldolică*. Astfel aldolii în stare brută, aşa cum se obţin prin condensarea aldehidelor, conţin de obicei o mare proporţie dintr-un produs de adiţie a unei molecule de aldehidă cu o moleculă de aldol (E. A. Şilov; R. H. Saunders; E. Späth):



În anumite condiţii acest compus poate fi izolat în stare liberă; de obicei însă se descompune, la distilare, într-o moleculă de aldehidă şi una de aldol. Structura compuşilor de tipul formulat mai sus s-a dovedit prin obţinerea unui derivat acetilat la grupa OH.

S-a putut astfel explica pentru ce, în multe condensări aldolice, randamentul nu trece de două treimi din cel teoretic. S-a încercat să se explice acest fapt printr-un echilibru între aldehida iniţială şi aldol. Aşa de exemplu, prin condensarea aldolică a izobutiraldehidei şi

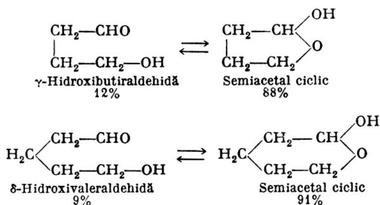
distilarea produsului se obține 33% în greutate aldehidă și 66% aldol, adică tocmai proporția ce rezultă din descompunerea produsului de condensare între o moleculă de aldehidă și o moleculă de aldol:



S-au obținut și compuși de acest fel prin condensarea unor aldehide, cu aldoli preparați din aldehide diferite.

Diacetonalcoolul, 2-metil-pentan-2-ol-4-ona, $(CH_3)_2C(OH)CH_2COCH_3$, obținut prin autocondensarea acetonei, în prezență de hidroxid de calciu sau de bariu, sau prin adiția apei la oxidul de mesitil (la tratarea acestuia cu HCl de 1%), este un lichid cu p.f. 164°, fără tendință de a dimeriza. Diacetonalcoolul pierde ușor apă prin distilare cu acizi și trece în oxid de mesitil.

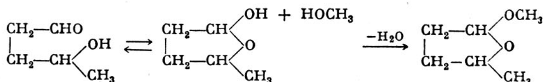
γ- și δ-Hidroxi-aldehide și cetone. Combinațiile din această clasă au trezit interes prin asemănarea lor structurală cu monozaharidele, putînd fi considerate ca modele mai simple ale acestora. Ele conțin grupele HO și CO într-o poziție favorabilă pentru formarea de semiacetali ciclici *(lactoli)* fără tensiune. Cercetarea fizică și chimică a dovedit că asemenea semiacetali ciclici se formează în realitate. Cifrele de sub formulele de mai jos arată conținutul procentual la echilibru, în soluție dioxanică-apoasă diluată, la 25°, al formelor aldehidice și lactolice determinate cu ajutorul spectrelor de absorbție în ultraviolet (C. D. Hurd, 1952):



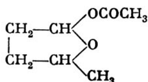
Compușii din această clasă se comportă față de unii reactivi ca și cum ar avea structură aciclică, iar față de alții ca și cum ar avea structură ciclică *(tautomerie de inel-catenă* sau *tautomerie oxo-ciclică)*.

Astfel γ- și δ-hidroxi-aldehidele reacționează cu fenilhidrazina, dînd fenilhidrazone. De asemenea, ele reacționează cu soluția de pararozanilină decolorată cu bioxid de sulf și cu soluție amoniacală de azotat de argint, la fel ca aldehidele obișnuite, dar cu viteză mai mică. Toate aceste reacții dovedesc existența formei aciclice cu grupa CHO liberă. Pe de altă parte, γ- și

δ-hidroxi-aldehidele dau şi unele reacţii ale formei ciclice, semiacetalice. Prin tratare cu metanol, conţinînd puţin acid clorhidric uscat (1—2%), ele formează eteri ciclici (analogi glicozidelor, v. p. 217), de exemplu:



Prin tratare cu anhidridă acetică se obţin acetaţi ai formei ciclice (B. Helferich):



Toate aceste reacţii seamănă mult cu ale monozaharidelor şi confirmă structurile atribuite acestora (v. cap. următor).

2. HIDRAŢII DE CARBON

Capitolul de faţă tratează despre o clasă de polihidroxi-aldehide, polihidroxi-cetone şi unii derivaţi de ai lor, numiţi *hidraţi de carbon*, încă de pe vremea în care structura lor nu era cunoscută. Numele acesta impropriu (fiindcă nu cuprinde desoxizaharurile) vine de la faptul că principalii reprezentanţi ai clasei, ca, de exemplu, *glucoza*, $C_6H_{12}O_6$, sau *celuloza*, $(C_6H_{10}O_5)_n$, au formula generală $C_n(H_2O)_m$, a unor presupuşi hidraţi ai carbonului.

Clasa hidraţilor de carbon cuprinde un număr mare de combinaţii, dintre care unele au o însemnătate incalculabilă ca produşi naturali şi ca materii prime pentru industrie.

Hidraţii de carbon se împart în: A. *Monozaharide*, B. *Oligozaharide* şi C. *Polizaharide.*

Monozaharidele sînt polihidroxi-aldehide sau polihidroxi-cetone, cu grupa carbonil în parte modificată prin formare de semiacetali interni.

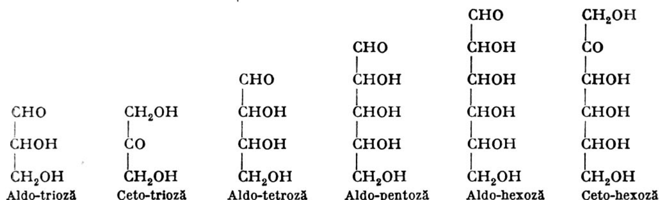
Oligozaharidele sînt derivaţi funcţionali ai monozaharidelor cu caracter de *eteri*, rezultaţi din împreunarea a două sau a mai multor molecule de monozaharide, prin eliminare de apă. Legătura între moleculele de monozaharide, în oligozaharide, se face deci prin atomi de oxigen. Oligozaharidele se împart în *dizaharide*, *trizaharide*, *tetrazaharide* etc., după numărul de monozaharide care le compun. Polizaharidele sînt compuse din macromolecule în care resturile de monozaharidă sînt unite între ele în acelaşi mod ca în oligozaharide, prin atomi de oxigen.

Oligozaharidele şi polizaharidele se transformă în monozaharide, prin hidroliză acidă sau enzimatică.

A. MONOZAHARIDE

Monozaharidele pot fi considerate ca produşi de oxidare ai poliolilor alifatici simpli, cum sînt glicerina, tetritolii, pentitolii şi hexitolii (vol. I), în care o grupă de alcool primar este oxidată în aldehidă, sau una de alcool secundar, în cetonă.

După această definiţie, cea mai simplă monozaharidă este *glicolaldehida*, $HOCH_2CHO$, descrisă mai sus. După numărul de atomi de carbon din moleculă, monozaharidele se împart în *trioze*, *tetroze*, *pentoze*, *hexoze* etc.; după funcţiunea grupei carbonil, se disting *aldoze* şi *cetoze*. De la glicerină va deriva deci o aldo-trioză, *glicerinaldehida*, şi o ceto-trioză, *dihidroxiacetona*. În mod asemănător derivă de la poliolii mai înalţi, aldoze şi cetoze:

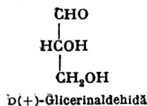


După cum este uşor de văzut, fiecare grupă CHOH din formulele de mai sus conţine un atom de carbon asimetric. Se ştie că o moleculă cu n atomi de carbon asimetrici poate exista în forma de 2^n izomeri optici. Urmează deci că vor exista 2 aldo-trioze, 4 aldo-tetroze, 8 aldo-pentoze şi 16 aldohexoze stereoizomere. Cetozele conţin, în moleculele lor, un atom de carbon asimetric mai puţin decît aldozele cu acelaşi număr de atomi de carbon; vor exista deci o ceto-trioză, 2 ceto-tetroze, 4 ceto-pentoze şi 8 ceto-hexoze stereoizomere.

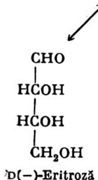
În schema alăturată sînt redate formulele aldozelor din aşa-numita „serie D". Se poate uşor deduce o schemă analoagă, aceea a „seriei L", care cuprinde enantiomerii aldozelor din prima schemă. În mod analog se pot redacta formulele celor două serii, D şi L, de cetoze. Schemele acestea cuprind formulele tuturor monozaharidelor posibile, în conformitate cu teoria atomului de carbon asimetric. Toate substanţele corespunzînd acestor formule sînt astăzi cunoscute. Semnificaţia simbolurilor D şi L, precum şi metodele prin care au fost atribuite fiecărei substanţe din această clasă, una din formulele prevăzute de teorie, sînt expuse în alte locuri (p. 129 şi p. 240).

Pentozele şi hexozele sînt cele mai importante dintre monozaharide, fiindcă unele dintre ele apar în natură, libere sau combinate, în cantităţi uriaşe. De aceea, pentozele şi hexozele au fost cel mai bine studiate şi este natural să alegem printre ele exemple pentru reacţiile acestor combinaţii Glicolaldehida şi tetrozele nu au fost găsite în natură. Triozele (sub formă de derivaţi) şi heptozele apar ca intermediari în procese biochimice de cea mai mare importanţă.

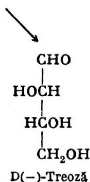
Seria D *a monozaharidelor*



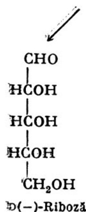
D(+)-Glicerinaldehidă



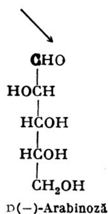
D(−)-Eritroză



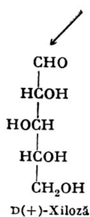
D(−)-Treoză



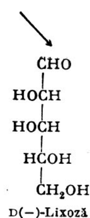
D(−)-Riboză



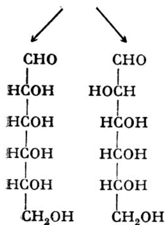
D(−)-Arabinoză



D(+)-Xiloză

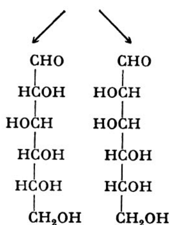


D(−)-Lixoză



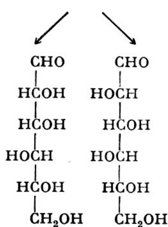
D(+)-Aloză

D(+)-Altroză



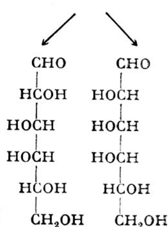
D(+)-Glucoză

D(+)-Manoză



D(+)-Guloză

D(+)-Idoză

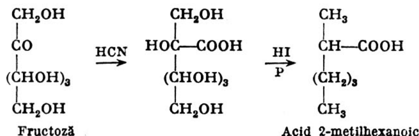


D(+)-Galactoză

D(+)-Taloză

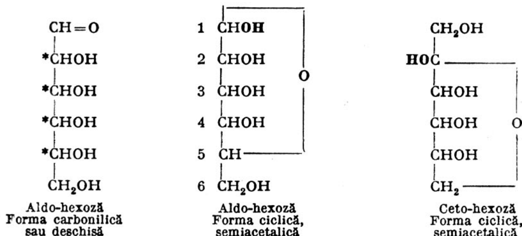
Structura monozaharidelor. Monozaharidele conţin o catenă neramificată [1], ceea ce se dovedeşte prin hidrogenare energică, după Berthelot, cu acid iodhidric. Din glucoză s-a obţinut, în modul acesta, 2-iodhexanul.

Poziţia 2 a grupei cetonice, în cetoze, a fost dovedită de Kiliani, pe calea următoare, uşor de înţeles din formule:



Existenţa grupelor alcoolice, în monozaharide, se recunoaşte prin reacţii de esterificare şi eterificare, caracteristice pentru alcooli, după cum se va arăta mai departe.

Comportarea grupei carbonil este mai puţin simplă. De obicei această grupă nu se află în stare liberă, ca în aldehidele şi cetonele simple, ci formează, cu una dintre grupele alcoolice din moleculă, un *semiacetal ciclic (lactol)* printr-o adiţie intramoleculară asemănătoare cu cea observată la γ- şi δ-hidroxi-cetonele simple. În structura rezultată astfel, grupa carbonil este mascată şi, în locul ei, apare o nouă grupă hidroxil, numită *hidroxil glicozidic.* Acesta are, după cum vom vedea, proprietăţi deosebite de ale celorlalţi hidroxili din moleculă.



Formularea ciclică a monozaharidelor a fost propusă de Colley (1870) şi de Tollens (1884), admisă în mod general de E. Fischer (1912), iar natura ciclului a fost stabilită de W. N. Haworth (1926).

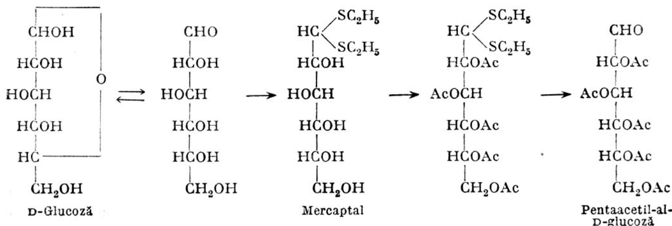
---

[1] Se cunosc cîteva monozaharide naturale cu catena ramificată: o pentoză, *apioza* $(HOCH_2)_2C(OH)CHOHCHO$, din pătrunjel, şi o hexoză, *hamameloza*, din taninul de hamameli (v. p. 192). Catenă ramificată are şi *streptoza*, o dialdehidă înrudită cu monozaharidele, obţinută prin degradarea antibioticului streptomicina (v. acolo). Alte antibiotice produse de microorganisme conţin, de asemenea, monozaharide cu catenă ramificată.

Vom expune principalele fapte pe care se bazează formularea ciclică a monozaharidelor.

1. Grupa carbonil prezintă unele dintre reacţiile obişnuite ale acestei grupe, cum este formarea de oxime şi hidrazone, dar nu pe toate. Aşa de exemplu, aldozele nu dau reacţia cu pararozanilină — bioxid de sulf, caracteristică pentru aldehide (vol. I).

Se pot obţine însă unii derivaţi ai aldozelor, în care toate grupele OH alcoolice sînt protejate prin acetilare sau metilare, aşa încît nu mai este posibilă închiderea ciclului. D-Glucoza reacţionează, de ex. cu mercaptanii, întocmai ca aldehidele simple şi dă un *mercaptal* derivînd de la forma carbonilică. Dacă se acetilează, în acest compus, grupele alcoolice prin tratare cu anhidridă acetică, şi se elimină apoi resturile mercaptanice prin tratare cu săruri de mercur, se obţine un derivat pentaacetilat ($Ac = CH_3CO$) al formei carbonilice a D-glucozei. În acest compus, grupa aldehidică dă reacţia normală cu pararozanilină şi bioxid de sulf (M. L. Wolfrom, 1929):



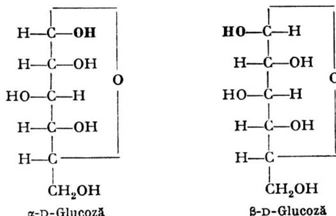
În cazul unor cetoze se pot obţine derivaţi ai formei carbonilice şi prin acetilare energică cu anhidridă acetică şi clorură de zinc. Astfel se obţine, din D-fructoză, un derivat pentaacetilat conţinînd o grupă carbonil adevărată: $CH_2OAc(CHOAc)_3COCH_2OAc$. Aceste cazuri sînt însă excepţionale.

2. *Mutarotaţia şi izomeria* $\alpha \rightleftarrows \beta$ *(anomerie) a monozaharidelor.* După cum s-a arătat mai sus, pot exista 16 izomeri optici ai aldo-hexozelor şi aceştia sînt cu toţii cunoscuţi. S-a observat însă că fiecare din aceşti izomeri poate apărea, la rîndul său, în două forme nestabile, transformîndu-se uşor una în alta, numite formele α şi β. Apariţia acestor izomeri supranumerari sau *anomeri* nu se poate explica decît prin formulele ciclice.

a. Existenţa formelor anomere α,β a fost descoperită în legătură cu fenomenul *mutarotaţiei*, adică a variaţiei rotaţiei specifice după dizolvare (Dubrunfaut, 1846). Dacă se dizolvă, în apă, D-glucoză cristalizată şi se măsoară imediat după dizolvare rotaţia specifică, se găseşte $[\alpha]_D$ = circa $+112°$. După cîtva timp rotaţia specifică scade, pînă ajunge la valoarea $+52{,}5°$, unde rămîne constantă. Glucoza cristalizată obişnuită este forma α. Cealaltă formă, β, are, proaspăt dizolvată în apă, $[\alpha]_D = +18{,}7°$. Soluţia ei arată de asemenea mutarotaţie, ajungînd după cîteva ore la valoarea $+52{,}5°$.

Soluția cu rotația specifică 52,5° conține ambii anomeri α și β în echilibru. Prin evaporarea acestei soluții pînă la suprasaturare, se depune forma cea mai greu solubilă (cristalizată cu o moleculă de apă), care este anomerul α. Pentru a restabili echilibrul din soluție, o parte din anomerul β se transformă în anomerul α, iar acesta se separă din nou cristalizat; la evaporarea completă, toată D-glucoza se depune ca anomer α, cristalizat. Dacă se alege pentru recristalizare un dizolvant în care anomerul β este greu solubil (de ex. acid acetic sau piridină), se depune acest anomer în stare solidă (Tanret, 1895).

În formulele ciclice ale aldozelor atomul de carbon C^1 este și el asimetric. Cei doi anomeri se deosebesc prin configurația grupei hidroxil de la C^1 (hidroxilul glicozidic):



α-D-Glucoză β-D-Glucoză

Anomerizare recognoscibilă prin mutarotație la dizolvare, ca aceea descrisă mai sus la glucoză, se întîlnește la toate monozaharidele, la derivații lor cu OH liber la C^1 și la oligozaharidele cu grupă aldehidică (potențială) liberă. Nu în toate cazurile însă cei doi anomeri α, β au putut fi izolați puri.

b. Configurația α sau β a grupei OH a anomerilor se determină prin diferite metode fizice. Cea mai sigură este determinarea structurii monozaharidelor (precum și a di- și polizaharidelor cristalizate, prin difracția razelor X (v. mai departe, „Conformația monozaharidelor").

Atunci cînd cei doi anomeri α și β sînt cunoscuți în stare pură (și cînd la dizolvare nu iau naștere și forme furanozice; v. mai departe), proporția de α/β în soluție, la echilibru, poate fi determinată din puterea rotatorie a soluțiilor de anomeri puri proaspăt preparați și a soluțiilor la echilibru. S-a găsit astfel că soluțiile la echilibru ale celor trei aldo-hexoze mai importante, D-glucoza, D-manoza și D-galactoza, conțin, la echilibru, 36%, 69%, respectiv 30% anomer α.

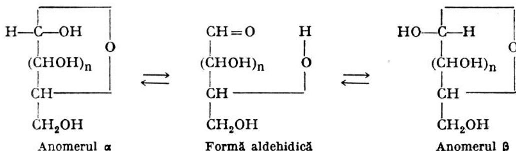
O altă metodă pentru determinarea proporției de anomeri α/β în soluție se bazează pe oxidarea cu brom (v. p. 222). Rezultatele obținute sînt, în limitele erorilor experimentale, aceleași ca cele obținute din puterile rotatorii.

După cum se vede, la glucoză și galactoză formele β sînt mai stabile (au entalpii libere de formare, în soluție apoasă, mai mici); la manoză, forma α este mai stabilă. Stabilitățile relative ale anomerilor α,β se datoresc unor efecte de conformație.

La monozaharidele din seria D, anomerul α are rotația pozitivă cea mai mare, iar anomerul β cea mai mică. În seria L situația se inversează: α-L-glucoza, enantiomerul α-D-glucozei, are o rotație specifică (calculată) de −112°, iar β-L-glucoza o rotație de −18,7°.

Spectrele de absorbție în infraroșu ale anomerilor α,β sînt puțin diferite; benzile de absorbție ale celor două forme sînt puțin deplasate. În mod similar, spectrele RMN permit să se distingă atomii de hidrogen legați axial de carbon de cei legați ecuatorial.

c. Forme aldehidice libere. Interconversia reversibilă a anomerilor α-β, în soluţie, are loc prin deschiderea ciclului şi formarea intermediară a formei aldehidice:



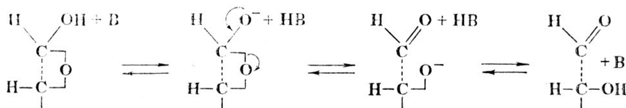
La aldoze, concentraţia formei aldehidice, în soluţie apoasă neutră, este atît de mică (0,0026% la D-glucoză) încît grupa carbonil nu poate fi recunoscută prin banda de absorbţie specifică de la lungimea de undă de circa 280 mμ, din spectrul ultraviolet. O asemenea bandă apare însă dacă se acidulează soluţia cu acid clorhidric sau sulfuric, care deplasează echilibrul în favoarea formei aldehidice (în cazul glucozei apare o bandă la 284 mμ; E. Pacsu). Această soluţie acidulată poate fi oxidată cu permanganat, ceea ce nu este posibil la soluţia neutră. Soluţia apoasă, neutră, a D-fructozei, o cetoză, conţine forma cetonică în concentraţie destul de mare spre a putea fi recunoscută prin spectrul în ultraviolet. După cum s-a arătat mai sus (p. 213) D-fructoza reacţionează parţial, la acetilare, în forma ei carbonilică.

Numai formele aldehidice ale aldozelor sînt reductibile la electrodul de mercur picător al polarografului. Concentraţiile acestor izomeri (la 25°, în soluţie 0,25 *m*, la *pH* 7) sînt foarte mici la aldo-hexoze (0,02—0,08 moli la suta de moli de zahar), ceva mai mari la aldo-pentoze (0,2—0,4 moli la sută) şi excepţional de mare la D-riboză (8,5 moli la sută; Cantor şi Peniston).

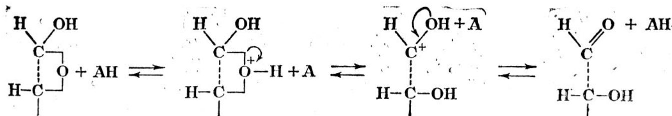
Faptele experimentale dovedesc aşadar existenţa, în soluţiile monozaharidelor, a unei *forme carbonilice în echilibru cu formele ciclice* (*tautomerie oxo-ciclică*; P. Jacobson şi R. Stelzner, 1913; J. W. Thorpe şi C. K. Ingold, 1924). Numai astfel se pot explica reacţiile acestor compuşi cu reactivii specifici ai grupei carbonil cum sînt fenilhidrazina, acidul cianhidric sau mercaptanii. Pe măsură ce cantitatea mică de formă carbonilică din amestec este eliminată prin reacţia cu unul dintre aceşti reactivi, echilibrul se restabileşte, aşa că, pînă la sfîrşit, întreaga cantitate de monozaharidă se comportă ca şi cum ar exista în forma carbonilică.

d. Mutarotaţia catalizată. Mutarotaţia este o cataliză generală prin acizi şi baze. În dizolvanţi purificaţi în mod special, reacţia poate fi întîrziată 2—3 săptămîni. Prin adăugare de catalizatori acizi şi mai ales bazici, timpul în care se atinge echilibrul poate fi scurtat la cîteva minute, iar cu baze mai tari, ca NaOH sau NH_3, reacţia este practic instantanee. În intervalul de *pH* 4—6, concentraţia deci şi acţiunea catalitică a ionilor hidrogen şi hidroxil este neglijabilă şi au acţiune catalitică numai acizii neionizaţi şi anionii prezenţi (v. vol. I, „Cataliza"). În lipsa acestora reacţia totuşi nu încetează complet, căci, în aceste condiţii, ea este catalizată de însăşi D-glucoza, care este un acid slab ($K = 6{,}6 \cdot 10^{-13}$). În dizolvanţi în care acizii slabi nu sînt ionizaţi, cum este acetona, nu se produce mutarotaţie.

Mecanismul catalizei prin baze este probabil următorul: baza (B) acceptă un proton cedat de molecula de D-glucoză. Acidul conjugat ce ia naştere (HB) restituie protonul atomului de oxigen al ciclului oxidic, care se deschide (săgeţile reprezintă deplasările de electroni la deschiderea ciclului):

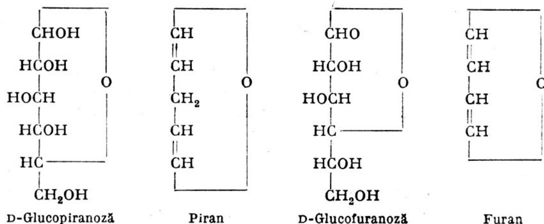


În cataliza acidă, catalizatorul (HA) cedează un proton oxigenului ciclului oxidic, iar substratul elimină sincron un proton:



Reacţiile acestea fiind reversibile, iar echilibrele fiind mult deplasate spre stînga, forma carbonilică se retransformă repede în forma ciclică, şi anume fie în izomerul iniţial, fie în anomerul său (α sau β).

3. *Cicluri piranozice şi furanozice.* În afară de monozaharidele cu cicluri de şase atomi, prezentate mai sus şi numite *piranoze* (fiindcă derivă de la *piran*), există şi izomeri cu cicluri de cinci atomi, numite *furanoze* (şi derivînd de la *furan*; W. N. Haworth, 1927):

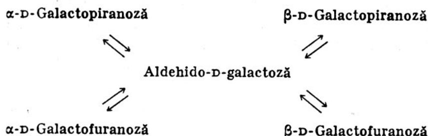


D-Glucopiranoză Piran D-Glucofuranoză Furan

Monozaharidele libere sînt stabile în formele piranozice. În formă combinată, ca di- sau polizaharide, unele monozaharide, în special ceto-hexoze ca D-fructoza, apar în formă furanozică (v. zaharoza, inulina etc.).

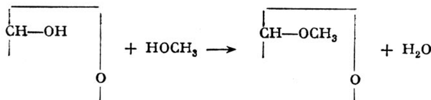
Sînt indicaţii că la dizolvarea unor aldoze în apă, apar în echilibru, alături de formele piranozice α-β descrise mai sus, şi forme furanozice, în proporţie mică. Unele aldo-hexoze, de exemplu galactoza (nu însă glucoza şi manoza), precum şi unele aldo-pentoze (de ex. riboza şi arabinoza) prezintă, la dizolvare în apă, întîi o mutarotaţie rapidă care se transformă curînd într-o mutarotaţie lentă, pînă la atingerea valorii de echilibru. Prima se datoreşte unei

transformări a izomerului piranozic în cel furanozic, cea de-a doua, anomerizării α-β a formelor piranozice. Astfel la D-galactoză există cele patru forme ciclice în echilibru, alături desigur de o concentrație mică de formă aldehidică. Sînt indicații că formele furanozice (probabil mai ales β-D-galactofuranoza), apar în proporție de circa 20% în soluția apoasă la echilibru:



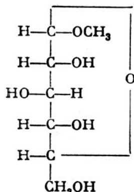
Este probabil că şi aldo-hexozele cu mutarotație normală, cum este D-glucoza, conțin în soluție mici cantități de forme furanozice, căci numai aşa se poate explica formarea de furanozide alături de piranozide, la combinare cu metanol în soluție acidă (v. mai jos).

4. *Izomeria α,β (anomeria) la glicozide.* Prin încălzirea unei aldoze cu un alcool inferior (metanol, etanol), în prezență de acid clorhidric (1—3%) se obțin derivați cristalizați, cu caracter de acetali, numiți *glicozide*. Combinațiile acestea iau naştere prin eterificarea hidroxilului glicozidic, o reacție întru totul analoagă cu transformarea unui semiacetal într-un acetal (vol. I):

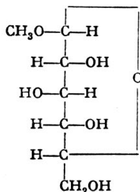


Glicozidele fireşte, întocmai ca şi acetalii, nu mai dau reacțiile grupei aldehidice, de exemplu nu reacționează cu fenilhidrazina şi nu au proprietăți reducătoare.

În reacția de mai sus, aplicată de ex. la D-glucoză, se formează două glicozide izomere, una provenind de la α-glucoză, cealaltă de la β-glucoză (E. Fischer, 1893; van Eckenstein, 1894):



Metilglicozida α-D-glucozei
(α-Metilglucozidă)



Metilglicozida β-D-glucozei
(β-Metilglucozidă)

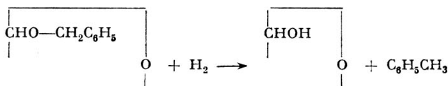
Glicozidele nu prezintă mutarotaţie. Prin substituirea atomului de hidrogen de la hidroxilul glicozidic, molecula este stabilizată, „îngheţată", într-una din cele două forme anomere.

Metilglicozida cu rotaţia specifică pozitivă cea mai mare are configuraţia α-D-glucozei; izomerul ei, cu rotaţia optică mică, pe a β-D-glucozei. Stabilirea acestor configuraţii s-a făcut pe baza reacţiilor de hidroliză.

Ca toţi acetalii, glicozidele nu se pot hidroliza cu baze, dar se hidrolizează cu acizi diluaţi, regenerînd monozaharida iniţială. De asemenea, se hidrolizează cu *enzime*, care acţionează în condiţii mult mai blînde şi îşi exercită influenţa în mod specific, asupra unei singure legături.

Metilglicozida cu rotaţie pozitivă mare este hidrolizată de o enzimă numită *maltază*, dar nu de o altă enzimă, *emulsina* (v. p. 281); izomerul ei cu rotaţie mică este hidrolizat de emulsină şi nu de maltază. Dacă în produsul de hidroliză cu maltază se adaugă o picătură de amoniac (un catalizator al mutarotaţiei), rotaţia scade brusc. În această reacţie s-a format deci α-D-glucoză, care, după cum s-a mai spus, mutaroteşte „în jos". Procedînd la fel în experienţa cu emulsină, rotaţia specifică creşte brusc, ceea ce dovedeşte formarea β-glucozei. Metilglicozida cu rotaţie specifică pozitivă mare este deci o α-glicozidă, iar cea cu rotaţie mică o β-glicozidă (E. Fischer, 1894; E. F. Armstrong, 1903). Mai rezultă din aceste încercări că maltaza este o enzimă specifică pentru hidroliza α-glicozidelor (o α-glicozidază), iar emulsina este o enzimă specifică a β-glicozidelor (β-glicozidază).

La aceeaşi concluzie s-a ajuns prin hidrogenoliza benzilglicozidelor. Legătura dintre radicalul benzil şi atomul de oxigen poate fi ruptă prin hidrogenare catalitică, în prezenţă de paladiu:

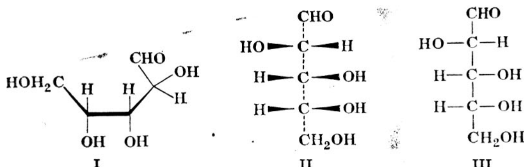


Din α-glicozidă se obţine astfel α-glucoză şi din β-glicozidă β-glucoză (Link, 1951). Confirmarea aceasta modernă a experienţei clasice a lui Armstrong este preţioasă fiindcă această experienţă nu excludea o inversie Walden (mecanismul hidrolizei prin enzime nefiind cunoscut).

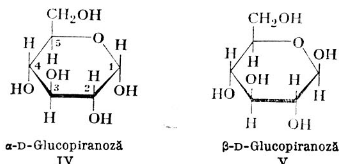
La formarea metilglicozidelor D-glucozei, cu metanol-acid clorhidric, se obţine, alături de cele două α- şi β-metil-D-glucopiranozide cristalizate, despre care s-a vorbit mai sus, în cantitate mai mică, şi o metilglicozidă izomeră, lichidă, numită γ-metilglucozidă (E. Fischer, 1914). Compusul acesta este distilabil în vid şi se distinge prin marea uşurinţă cu care este hidrolizat de acizi chiar foarte diluaţi, regenerînd D-glucoză şi metanol. Prin metoda metilării (p. 226) s-a dovedit că acest compus este un amestec de α- şi β-metil-D-glucofuranozide.

5. *Formule. a.* Formulele de proiecţie clasice, după Emil Fischer, utilizate în paginile precedente, au avantajul unei mari clarităţi şi simplicităţi. În schimb, ele se depărtează mult de la forma reală a moleculelor.

La folosirea formulelor de proiecţie trebuie să se ţină seama de anumite convenţii (v. şi vol. I, „Stereochimia I"). Să considerăm formula de configuraţie I a unei aldo-pentoze, D-arabinoza, care redă unghiurile de 109° ale valenţelor atomilor de carbon şi are aproximativ forma unui arc de cerc. Pentru a ajunge la formula de configuraţie schematizată II, vom privi această formulă dinspre partea convexă a arcului şi o vom desfăşura liniar. În formula II astfel obţinută catena principală este reprezentată printr-o dreaptă în planul hîrtiei (linia punctată din formulă); *ceilalţi atomi sau grupe de atomi* (H *şi* OH) *sînt situaţi deasupra planului hîrtiei, în dreapta şi în stînga acestei linii*. Cînd ne folosim de formula de proiecţie III trebuie să ne imaginăm atomii orînduiţi la fel ca în II (convenţia întîi a lui E. Fischer).



b. Nevoia de a ţine seamă de structurile ciclice ale monozaharidelor a condus la adoptarea *formulelor perspectivice* (W. N. Haworth, 1929). În aceste formule, ciclul piranozic sau furanozic este imaginat perpendicular pe planul hîrtiei, iar legăturile mai apropiate de observator sînt trasate (uneori) cu linii mai groase (IV şi V):



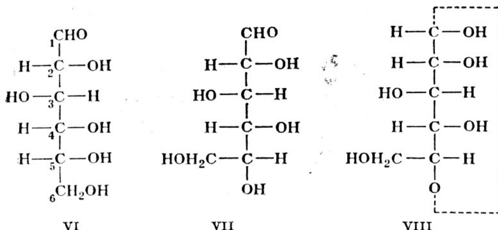
α-D-Glucopiranoză
IV

β-D-Glucopiranoză
V

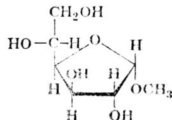
Se recomandă, atunci cînd este posibil, să se scrie formulele perspectivice astfel încît oxigenul din ciclu să fie situat în dosul planului hîrtiei. Substituenţii care apar în formula de proiecţie VI *în dreapta* trebuie să se găsească în formulele perspectivice IV şi V *sub* planul inelului.

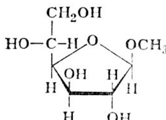
Pentru a deduce formula perspectivică a unei hexoze, de exemplu a α-D-glucozei (IV), din formula de proiecţie VI se procedează în modul următor: se schimbă în formulă *de două ori* locurile a doi substituenţi la C^5, obţinîndu-se VII (prin această operaţie, echivalentă cu

permutarea circulară a trei substituenţi, configuraţia atomului C^5 nu se modifică; v. vol. I); se închide inelul semiacetalic între grupa HO de la C^5 şi grupa aldehidică, obţinîndu-se formula VIII, care, respectînd convenţiile de mai sus, este identică cu IV.

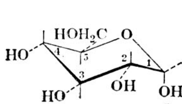


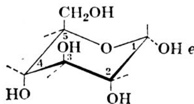
În formulele perspectivice de mai jos atomul C^5, din catena laterală a ciclurilor furanozice, are *aparent* configuraţia inversată. În realitate, catena laterală provine dintr-o formulă de proiecţie în care grupa carbonil se găseşte în partea de jos, ceea ce schimbă modul de reprezentare al configuraţiei atomului C^5.


Metil-α-D-glucofuranozidă


Metil-β-D-glucofuranozidă

c. Conformaţiile monozaharidelor. Formulele perspectivice nu redau, în toate detaliile, forma moleculelor, căci ele prezintă inelele ca fiind plane, ceea ce este aproximativ corect pentru furanoze dar inexact pentru piranoze. Acestea au conformaţie scaun, întocmai ca ciclohexanul. α-D-Glucoza poate adopta una din conformaţiile IX sau X; în cea dintîi hidroxilul glicozidic este *axial*, în cea de-a doua, *ecuatorial.*


α-D-Glucopiranoză (IX)
(conformaţie stabilă)


α-D-Glucopiranoză (X)
(conformaţie nestabilă)

După cum se vede, în formula IX patru din cei cinci substituenţi ai ciclului sînt ecuatoriali, în timp ce în formula X patru substituenţi sînt axiali. Conformerul IX al α-D-glucozei trebuie să fie deci mai stabil decît X, ceea ce se confirmă experimental prin faptul că derivaţii metilaţi ai α-D-glucozei, în care numai grupele HO de la C^2 şi C^3 sau numai grupele HO de la C^3 şi

C^4 sînt nemetilate, formează complecși cu ioni Cu^{2+}. Grupele HO de la C^2—C^3, respectiv de la C^3—C^4 ocupă poziții favorabile formării unor complecși ciclici (poziții ecuatoriale) numai în IX dar nu în X (R. E. Reeves, 1949). Pe de altă parte s-a stabilit, prin analiză cristalografică cu raze X, că în α-D-glucoză și în alte monozaharide, precum și în zaharoză și în celuloză, inelul D-glucopiranozic are conformația IX. Această conformație este deci singura importantă.

În anomerul β al glucozei toți cei cinci substituenți ocupă poziții ecuatoriale, ceea ce explică stabilitatea mai mare a acestuia, față de anomerul α (v. p. 214).

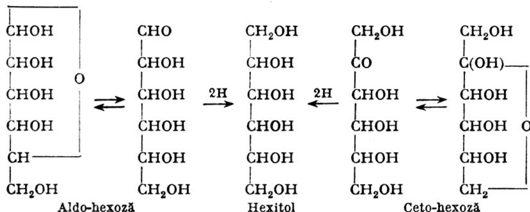
d. Utilizarea diferitelor tipuri de formule. Pentru reprezentarea reacțiilor monozaharidelor se utilizează, ca și în alte cazuri de tautomerie, formula acelui tautomer care ia efectiv parte la reacție, chiar dacă acest izomer nu este conținut decît în proporție mică în amestecul de echilibru. Astfel, pentru a reprezenta reacțiile grupei carbonil, sînt mai potrivite formulele aciclice; reacțiile glicozidelor și ale compușilor similari nu pot fi însă redate corect decît prin formule ciclice, iar structura polizaharidelor este reprezentată, în modul cel mai adecvat, cu ajutorul formulelor perspectivice.

Proprietăți fizice. Monozaharidele (în special pentozele și hexozele) sînt substanțe incolore, cristalizate, ce nu pot fi distilate fără descompunere. Derivații în care grupele hidroxil sînt blocate, cum sînt eterii metilici, pot fi distilați în vid.

Din cauza numeroaselor grupe hidroxil din moleculă, monozaharidele sînt ușor solubile în apă, greu solubile în alcool și insolubile în eter, cloroform și în hidrocarburi.

Reacții și derivați. 1. *Reducerea monozaharidelor.* Prin acțiunea amalgamului de sodiu, a amalgamului de aluminiu sau a hidrogenului activat catalitic, monozaharidele sînt transformate în alcooli polihidroxilici.

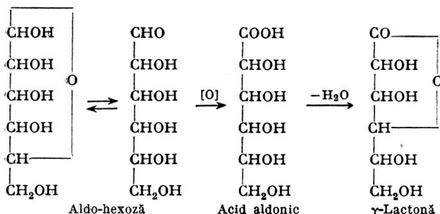
Din tetroze se formează *tetritoli*, din pentoze, *pentitoli*, din hexoze, *hexitoli*. Aceste reacții pot fi reprezentate schematic astfel:



Aldo-hexoză Hexitol Ceto-hexoză

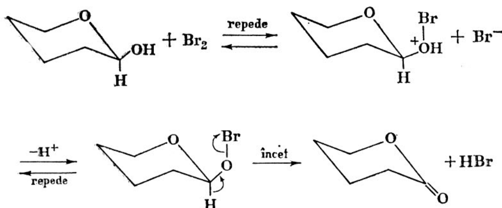
Acești alcooli polihidroxilici conțin atomi de carbon asimetrici, ca și monozaharidele din care provin, așa că pot exista sub forma mai multor izomeri optic activi sau inactivi prin compensație intermoleculară. Cunoașterea lor este importantă pentru stabilirea configurației sterice a monozaharidelor. Unii dintre acești polioli se întîlnesc și în natură (v. vol. I și p. 266).

2. *Oxidarea monozaharidelor. a.* Prin tratarea blîndă a aldozelor cu apă de clor sau de brom, se oxidează grupa aldehidică și se obțin *acizi aldonici*:



La același rezultat se ajunge prin electroliza unei soluții apoase conținînd, alături de hexoză, o bromură solubilă din care se formează brom. Din D-glucoză se obține astfel *acidul* D-*gluconic*, din D-manoză, *acidul* D-*manonic*.

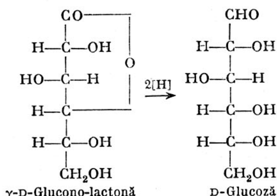
Oxidarea aldozelor cu apă de brom, în prezență de carbonat de bariu, dă δ-lactonele acizilor aldonici, fără deschiderea ciclului (Isbell și Pigman, 1937). Anomerii α,β diferă mult prin viteza de reacție și anume se oxidează mai repede anomerul cu grupa HO ecuatorială, decît acela cu grupa HO axială (indiferent de faptul dacă primul este termodinamic mai stabil sau nu; v. și p. 220). Mecanismul probabil (Rees, 1960) este cel redat de formulele:



În cazul în care grupa HO este situată în poziție axială, intermediarul ipotetic, reprezentat prin formula de mai jos, comportă o compresie sterică cu hidrogenii de la pozițiile C^3 și C^5, ceea ce întîrzie formarea sa.

Acizii aldonici prezintă reacțiile tipice ale hidroxiacizilor alifatici. În apă sînt ușor solubili; la fel majoritatea sărurilor lor. D-Gluconatul de calciu este utilizat ca medicament. La încălzire acizii aldonici elimină ușor apă, dînd *γ-lactone (furano-lactone)*. O reacție a γ-lactonelor, de mare importanță pentru chimia zaharurilor, este reducerea cu amalgam de sodiu, în soluție neutralizată continuu cu

acid sulfuric; se regenerează aldoza corespunzătoare acidului aldonic (E. Fischer):



b. Oxidarea mai energică a aldozelor, cu acid azotic concentrat, duce la acizi dicarboxilici, *acizii zaharici*, în care cei doi atomi de carbon terminali ai aldozei sînt transformați în carboxili. Acizii zaharici, proveniți din aldohexoze, au deci formula următoare:

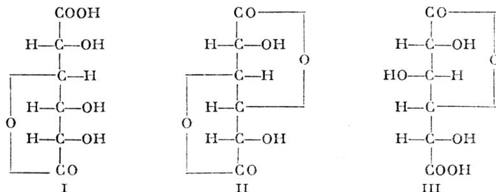


$$HOOC—(CHOH)_4—COOH$$

și se deosebesc, între ei, prin configurația sterică a grupelor CHOH (v.p. 267).

Acidul zaharic provenit din D-glucoză (și din L-guloză) poartă numele de *acid* D-*glucozaharic* (sau numai *acid* D-*zaharic*), cel provenit din D-galactoză se numește *acid* D-*galactozaharic* sau *acid mucic*, cel provenit din D-manoză este *acidul* D-*manozaharic.*

Acidul D-zaharic formează cristale delicvescente, care se transformă încet în lactona-3,6 (I) și în dilactona-1,4-3,6 (II); lactona-1,4 (III) se obține prin oxidarea directă a D-glucozei sau a L-gulozei.



c. Puterea reducătoare. Monozaharidele (și unele dizaharide) fiind oxidabile posedă proprietăți reducătoare care se folosesc în analiză. Cei mai întrebuințați reactivi pentru recunoașterea calitativă a zaharurilor reducătoare sînt: *soluția Fehling* (sulfat de cupru, tartrat de sodiu și potasiu, cu hidroxid de sodiu) care, încălzită cu zaharuri reducătoare, depune oxid cupros roșu (v. p. 112); *soluția Tollens* (azotat de argint precipitat cu hidroxid de sodiu și tratat cu amoniac pînă la dizolvarea precipitatului), care depune o oglindă de argint metalic și *reactivul Nylander* (azotat de bismut, tartrat de sodiu și potasiu și hidroxid de sodiu), care depune, în prezența zaharurilor reducătoare, un precipitat negru.

Oxidarea monozaharidelor, *în mediu alcalin*, decurge neunitar și complicat cu ruperea moleculei și formare de formaldehidă, acetaldehidă, metilglioxal, acizi formic și acetic și alți compuși. În consecință, la dozarea cantitativă a zaharurilor prin metoda Fehling, cantitatea de oxid cupros, precipitată din soluție de o anumită cantitate de zahar, nu este în raport

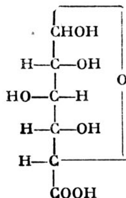
stoechiometric cu aceasta, ci variază cu natura zaharului și cu modul de lucru. Se lucrează, de aceea, după anumite prescripții convenționale exact stabilite (cum este de ex. *metoda Bertrand*), în care se deduce cantitatea de zahar din cantitatea de oxid cupros precipitată, pe baza unor tabele stabilite empiric cu zaharul respectiv pur.

Pentru dozarea cantitativă a aldozelor, în prezența cetozelor, se folosește oxidarea iodometrică în mediu alcalin (decurgînd stoechiometric) după *Willstaetter* și *Schudel:*



$$R\text{—}CHO + NaOI + NaOH \longrightarrow R\text{—}COONa + NaI + H_2O$$

d. Acizii uronici sînt derivați ai aldozelor în care grupa de alcool primar terminală este oxidată pînă la carboxil, grupa carbonil rămînînd neschimbată.

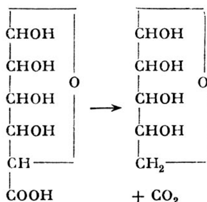


Acid D-glucuronic

Acizii uronici nu se pot obține prin oxidarea directă a aldozelor, fiindcă în această reacție este atacată, în primul rînd, grupa aldehidică. Acizii uronici se formează însă prin oxidarea anumitor derivați ai aldozelor, în care grupa aldehidică și toți hidroxilii, afară de cel de la C^6, sînt protejați prin esterificare.

O altă metodă constă în reducerea lactonei acidului D-zaharic (formula III, de mai sus), cu amalgam de sodiu, în soluție acidulată (o aplicație a reducerii lactonelor formulată la p. 238).

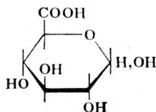
Acizii uronici au multe din proprietățile aldozelor inițiale. Ei sînt reducători, arată izomerie α-β (și deci mutarotație) și pot forma glicozide și alți derivați ai grupei aldehidice. Grupa carboxil poate forma săruri, esteri și, în unele cazuri, foarte ușor, lactone. Acizii uronici, încălziți cu acid clorhidric, degajă cantitativ bioxid de carbon, o reacție care poate servi la dozarea analitică. Simultan se formează și o pentoză, care însă se transformă, sub influența acidului, în furfurol și în alți compuși (v. mai jos):



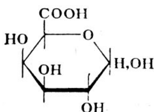
Acizii uronici dau cu unii fenoli (de ex. cu naftoresorcină și cu orcină), în prezență de acizi tari, reacții de culoare caracteristice ce au de asemenea aplicații analitice. Aceste reacții se datoresc furfurolului ce ia naștere sub influența acidului.

Sînt posibili opt acizi uronici în seria D (cîte unul din fiecare aldoză). Dintre aceștia cei mai importanți sînt *acizii glucuronic*, *galacturonic* și *manuronic.* Deși nu se găsesc liberi, acești trei acizi uronici sînt mult răspîndiți

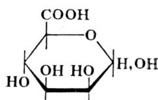
în natură, sub formă de polizaharide *(poliuronide)* după cum se va arăta în alt loc (p. 320).



Acid D-glucuronic



Acid D-galacturonic



Acid D-manuronic

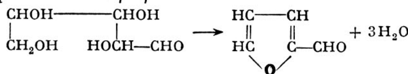
Acidul glucuronic are o mare însemnătate fiziologică. În sînge și în urină se găsesc în mod normal mici cantități de acid D-glucuronic combinat, prin hidroxilul său glicozidic, cu compuși hidroxilici, cum sînt fenolul, cresolii etc. Acești „acizi glucuronici cuplați", a căror structură este analoagă cu a glicozidelor, sînt solubili în apă și servesc organismului pentru eliminarea anumitor combinații toxice, cum sînt cele menționate mai sus, care se formează în degradarea normală oxidativă a proteinelor. Este probabil că împerecherea cu derivatul hidroxilic precede în organism oxidarea.

Organismul folosește același mecanism de dezintoxicare și pentru a elimina unele substanțe străine, de ex. unele medicamente. Un cîine căruia i se dă pe cale bucală un alcool superior ciclic, borneolul, elimină prin urină produsul de cuplare al acestuia cu acidul glucuronic. Cînd substanța străină introdusă în organism nu conține o grupă hidroxil capabilă să se combine cu acidul glucuronic, organismul o oxidează (de ex. benzenul la fenol, camforul la hidroxicamfor), sau o reduce (de ex. cloralul la alcoolul tricloretilic), transformînd-o într-un produs hidroxilic, în stare să se „cupleze" cu acidul glucuronic.

3. *Acțiunea acizilor și a bazelor asupra monozaharidelor.* Bazele provoacă o descompunere neunitară, cu formarea unui mare număr de compuși. La încălzire cu bicarbonat de sodiu sau cu carbonat de calciu se formează din D-glucoză *metilglioxalul*, CH_3COCHO (pînă la 13%).

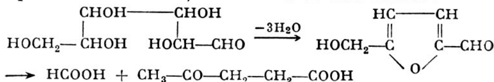
Cu hidroxizi alcalini concentrați, soluțiile zaharurilor se colorează, la încălzire, galben pînă la brun, depunînd rășini brune (reacție de recunoaștere). Soluțiile respective conțin sarea acidului lactic racemic, $CH_3—CHOH—$$—COOH$, uneori în cantități mari (randament pînă la 53%).

Față de acizii minerali, monozaharidele sînt mai rezistente. Numai acizii relativ concentrați, la cald, produc descompuneri unitare. Comportarea pentozelor față de acizi este deosebită de a hexozelor. Primele pierd trei molecule de apă trecînd în *furfurol*:



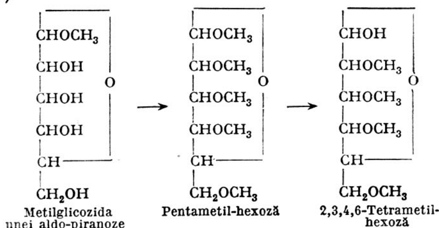
Furfurolul este volatil cu vapori de apă și se antrenează, împreună cu aceștia, cînd se distilă o pentoză cu acid clorhidric sau sulfuric diluat.

Hexozele, tratate cu acizi minerali, se transformă în *acid levulic* (v. p. 98) și în „materii humice" macromoleculare, nedefinite, de culoare brună închisă. Intermediar se formează *hidroximetil-furfurolul*, care pierde apoi, într-o reacție complicată de hidroliză, o moleculă de acid formic:



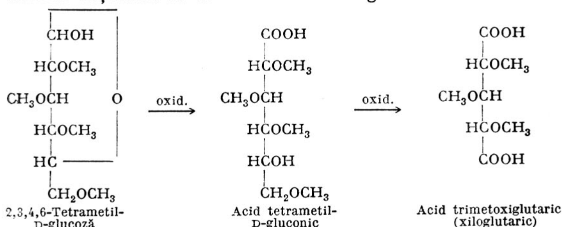
Reacţiile acestea servesc pentru a deosebi pentozele de hexoze. Furfurolul se condensează uşor cu floroglucina, cu orcina şi cu alte combinaţii, dînd produşi intens coloraţi.

4. *Eterificarea grupelor hidroxil.* S-a arătat mai sus că hidroxilul glicozidic al monozaharidelor se eterifică prin tratare cu alcool, în prezenţa unei mici cantităţi de acid clorhidric uscat, obţinîndu-se glicozide. Ceilalţi hidroxili din moleculă nu reacţionează în aceste condiţii. Ei se pot însă metila cu iodură de metil, în prezenţa oxidului de argint (după Purdie) sau cu sulfat de metil, în prezenţa hidroxidului de sodiu (după Haworth). Prin aplicarea acestor reacţii la o metilglicozidă a unei hexoze, se obţine o *pentametil-hexoză.* În asemenea combinaţii grupele alcoolice metilate sînt, ca în toţi eterii, foarte rezistente faţă de hidroliză; numai metilul legat de grupa glicozidică este mai reactiv şi poate fi hidrolizat cu acizi diluaţi, dînd naştere unei *tetrametil-hexoze.* (Blocarea hidroxilului glicozidic este necesară pentru a evita epimerizarea.)



Metilglicozida unei aldo-piranoze — Pentametil-hexoză — 2,3,4,6-Tetrametil-hexoză

Determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclului monozaharidelor. a. Eterii monozaharidelor de felul celui formulat mai sus, în care hidroxilii alcoolici sînt puternic blocaţi, au fost de mare utilitate în lucrări de stabilire de structură (W.N. Haworth). În tetrametil-D-glucoza, preparată în modul arătat mai sus, grupa aldehidică, nemaifiind protejată, ea poate fi oxidată în mod normal obţinîndu-se acidul tetrametil-D-gluconic:



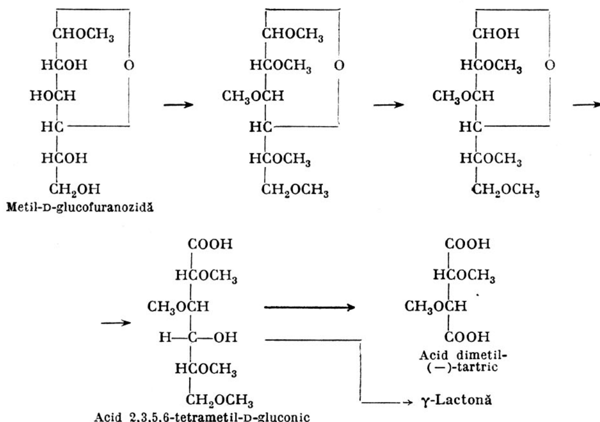
2,3,4,6-Tetrametil-D-glucoză — Acid tetrametil-D-gluconic — Acid trimetoxiglutaric (xiloglutaric)

Pentru a şti dacă aldoza iniţială este o piranoză sau o furanoză, trebuie să se stabilească dacă, în acidul tetrametil-aldonic obţinut, grupa OH liberă

se află în δ sau în γ față de carboxil. În primul caz, acidul se va transforma, la încălzire, într-o δ-lactonă; în al doilea caz, într-o γ-lactonă. δ-Lactonele pot fi ușor deosebite de γ-lactone, prin faptul că primele se hidrolizează imediat, în contact cu apa, dînd acidul liber, în timp ce ultimele reacționează mult mai încet, după cum s-a stabilit măsurîndu-se vitezele reacțiilor de hidroliză la un mare număr de lactone (v. p. 117).

O altă cale pentru a stabili poziția hidroxilului neeterificat constă în oxidarea cu acid azotic: un acid tetrametil-aldonic provenit dintr-o piranoză, cum este acidul tetrametilgluconic de mai sus, dă un *acid trimetoxiglutaric* (unul din izomerii sterici posibili).

În cazul cînd metoda aceasta se aplică unei metil-furanozide (cum este de ex. „γ"-metil-glucozida descrisă înainte, p. 218), acidul tetrametil-aldonic obținut dă o γ-lactonă, iar prin oxidarea acestui acid se obține un *acid dimetoxisuccinic* (acidul dimetil-(—)-tartric):



Metil-D-glucofuranozidă

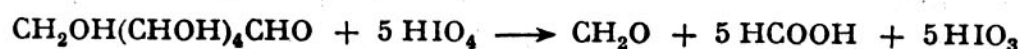
Acid 2,3,5,6-tetrametil-D-gluconic

Acid dimetil-(—)-tartric

Metoda metilării a fost aplicată la mai toate metilglicozidele pentozelor și hexozelor cunoscute și, în formă puțin modificată, și la ceto-hexoze. S-a stabilit astfel că α- și β-glicozidele obișnuite conțin cicluri piranozice, în timp ce așa-numitele γ-glicozide, ușor hidrolizabile, posedă cicluri furanozice.

b. Metoda oxidării cu acid periodic, după Malaprade (vol. I), se bazează pe un principiu cu totul diferit. Acidul periodic este un oxidant specific pentru α-glicoli. Cînd molecula conține mai multe grupe CHOH vecine, oxidantul rupe legăturile dintre aceste grupe, cu formare de acid formic din grupele CHOH și de formaldehidă din grupele CH_2OH. Randamentul este cantitativ și metoda are de aceea o mare valoare în lucrări de stabilire de structură.

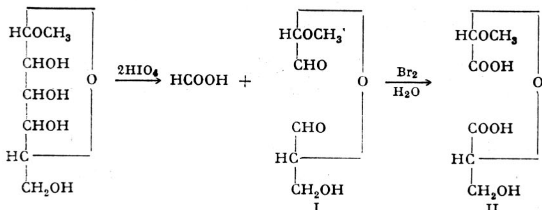
În cazul glucozei, reacţia are loc după următoarea ecuaţie stoechiometrică:



$$CH_2OH(CHOH)_4CHO + 5\,HIO_4 \longrightarrow CH_2O + 5\,HCOOH + 5\,HIO_3$$

Acidul formic şi formaldehida, ce se formează în reacţie, pot fi exact dozate.

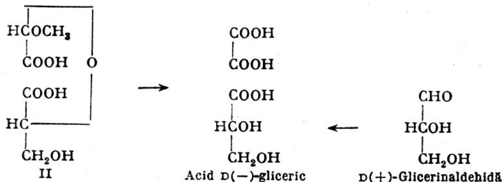
Aplicată în cazul unei metil-hexozo-piranozide, reacţia aceasta duce la o dialdehidă (I) şi la o moleculă de acid formic, consumîndu-se două molecule de acid periodic (Hudson):



Pentru a uşura identificarea produsului de reacţie, care este un derivat al aldehidei diglicolice, $OHC—CH_2—O—CH_2—CHO$, se oxidează de obicei în continuare cu apă de brom, obţinîndu-se acidul dicarboxilic corespunzător II, care dă o sare de stronţiu cristalizată.

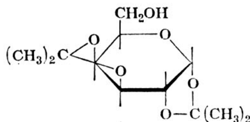
Se va observa că numai atomii C^1 şi C^5 şi-au păstrat asimetria, în timp ce atomii C^2, C^3 şi C^4 şi-o pierd. În consecinţă este de aşteptat ca toate α-metil-piranozidele din seria D să dea aceeaşi dialdehidă I, în timp ce β-metil-piranozidele din seria D vor da o dialdehidă similară, dar cu configuraţia inversată la C^1. Această prevedere a fost verificată experimental, confirmîndu-se astfel configuraţiile stabilite prin metoda metilării. Oxidarea prin această metodă a metil-furanozidelor duce la o dialdehidă analoagă celei de mai sus, dar fără formare de acid formic şi cu consumul unei singure molecule de acid periodic.

Metoda oxidării cu acid periodic are şi alte aplicaţii interesante. Dacă se hidrolizează acidul II de mai sus şi se oxidează amestecul rezultat cu apă de brom se obţine, pe lîngă acid oxalic, acidul D(—)-gliceric, corespunzînd D(+)-glicerinaldehidei:

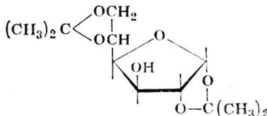


Se confirmă astfel, pe o cale diferită de cea clasică (v. p. 241), configuraţia atomului C^5 din moleculele aldozelor aparţinînd seriei D.

5. *Acetalizarea grupelor hidroxil.* Monozaharidele se condensează cu acetona, în prezenţă de puţin acid clorhidric sau sulfuric, la rece, dînd *cetali ciclici*, de obicei frumos cristalizaţi. Iau parte la reacţie două grupe hidroxil vecine şi situate de aceeaşi parte a inelului monozaharidei. În molecula D-galactozei există două perechi de grupe OH, în poziţia *cis*; se formează în consecinţă, prin condensare cu acetonă, un diaceton-derivat, numit mai corect un diizopropiliden-derivat:



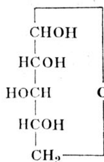
1,2,3,4-Diizopropiliden-galactopiranoză (Diacetongalactoză)



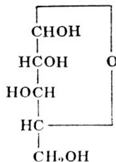
1,2,5,6-Diizopropiliden-glucofuranoză (Diacetonglucoză)

D-Glucoza dă şi ea un diaceton-derivat, deşi în molecula D-glucopiranozei (v. formulele p. 219) nu există două perechi de grupe OH *cis* vecine. Acest diaceton-derivat provine de la forma α-furanozică. Prin urmare, dintre cele cinci forme izomere, în echilibru, ale D-glucozei în soluţie (p. 217) reacţionează numai aceea care conţine două perechi de grupe OH în poziţie sterică favorabilă pentru acetalizare cu acetonă. Pînă la sfîrşit toată glucoza prezentă reacţionează în această formă, prin deplasarea continuă a echilibrului.

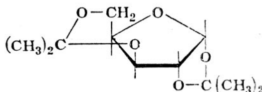
Un caz similar este acela al D-xilozei, care nu conţine decît o singură pereche de grupe OH-1,2-*cis*, atît în forma piranozică cît şi în cea furanozică, şi care totuşi dă un diaceton-derivat prin participarea a două grupe OH-1,3 (inelul cetalic cuprinzînd aici şase atomi):



D-Xilopiranoză



D-Xilofuranoză

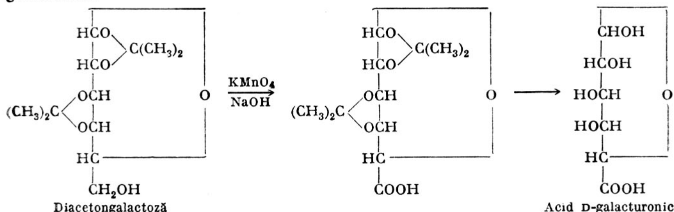


1,2,3,5-Diizopropiliden-xilofuranoză

În mod asemănător se condensează monozaharidele cu aldehidele, dînd de obicei compuşi cu structură diferită de cei obţinuţi cu acetonă. Astfel D-glucoza dă, cu benzaldehida, 4,6-benziliden-D-glucopiranoză.

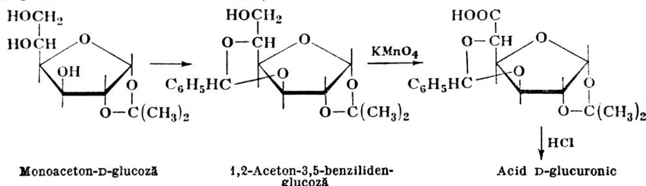
Cetalii ciclici de acest tip se hidrolizează uşor cu acizi diluaţi, regenerînd monozaharidele iniţiale. Din diaceton-derivaţi poate fi îndepărtată, prin hidroliză, fie numai o singură grupă izopropiliden, fie ambele. S-a observat că grupa acetalică în care este implicat hidroxilul glicozidic este cea mai stabilă.

Cetalii ciclici ai monozaharidelor sînt utilizaţi în sinteze. Astfel din derivatul diacetonic al galactozei se obţine, prin oxidare cu permanganat urmată de hidroliză acidă, acidul galacturonic:



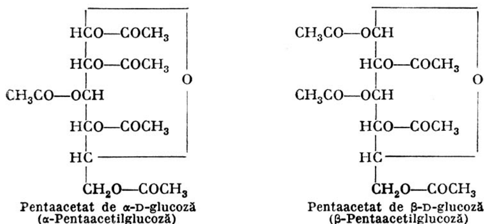
Diacetongalactoză
Acid D-galacturonic

Acidul glucuronic poate fi sintetizat pornindu-se de la diacetonglucoză, care se transformă întîi, prin hidroliză parţială, în monoacetonglucoză. Aceasta dă prin acetalizare cu benzaldehidă 1,2-aceton-3,5-benziliden-glucoză, care se transpune la încălzire în 5,6-benziliden-derivat. Primul dintre aceşti izomeri trece prin oxidare cu permanganat, urmată de hidroliză, în acid glucuronic (respectiv în lactona sa cristalizată):



Monoaceton-D-glucoză
1,2-Aceton-3,5-benziliden-glucoză
Acid D-glucuronic

6. *Esterificarea grupelor hidroxil.* Grupele hidroxil din monozaharide şi din derivaţii lor pot fi uşor acetilate cu anhidridă acetică, de obicei în prezenţă de baze. Din D-glucoză şi anhidridă acetică, în prezenţa acetatului de sodiu (la cald) sau a piridinei (la temperatura camerei) se formează izomerul β (reacţie controlată termodinamic, adică echilibrare ducînd la izomerul cel mai stabil), iar din aceiaşi reactanţi în prezenţa clorurii de zinc, la 0°, se formează izomerul α al pentaacetatului de D-glucoză (reacţie controlată cinetic):


Pentaacetat de α-D-glucoză (α-Pentaacetilglucoză)
Pentaacetat de β-D-glucoză (β-Pentaacetilglucoză)

Prin hidroliza acestor esteri se regenerează monozaharida inițială. Din cauza sensibilității monozaharidelor față de baze, hidroliza nu poate fi realizată însă, ca la alți esteri, cu alcalii, ci numai cu o soluție de amoniac în alcool sau cu metoxid de sodiu în cloroform (transesterificare).

Esterii monozaharidelor cu acizi aromatici și cu acizi aril-sulfonici se obțin tratînd monozaharidele cu clorurile acide respective, în prezența piridinei. Așa, de exemplu, din D-glucoză și clorură de benzoil se formează α-pentabenzoatul de D-glucopiranoză.

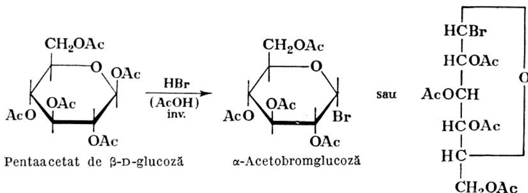
Esterii acizilor sulfonici (de obicei *p*-toluensulfonații) se utilizează în sinteze. Astfel, pornind de la diacetongalactoză, se transformă grupa CH_2OH liberă într-un *p*-toluensulfonat; acesta trece cu iodură de potasiu în derivatul iodurat respectiv, care prin reducere (și hidroliză pentru îndepărtarea resturilor de acetonă) dă un *metil-zahar*, D-*fucoza* (p. 249):



$$CH_2OH \longrightarrow CH_2{-}O{-}SO_2C_6H_4CH_3 \longrightarrow CH_2I \longrightarrow CH_3$$

Se cunosc și esteri ai monozaharidelor cu acizi anorganici. Un rol deosebit, în multe reacții biochimice, îl joacă *fosfații monozaharidelor* (monoesterii acidului ortofosforic) cum este 6-*fosfatul de glucoză* (v. p. 251).

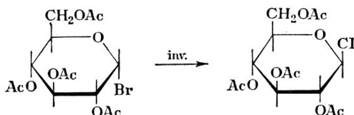
7. *Aceto-halogenoze.* Prin tratarea pentaacetatului de β-D-glucoză cu acid bromhidric uscat, în soluție de acid acetic (E. Fischer, 1911) sau prin tratarea directă a D-glucozei anhidre cu bromură de acetil (L. Knorr, 1901) se obține compusul numit curent *α-acetobromglucoză* (tetraacetatul 1-bromurii de α-glucozil), în care hidroxilul glicozidic este înlocuit printr-un atom de brom, iar cei patru hidroxili alcoolici sînt protejați prin acetilare. Reacția are loc cu inversie Walden la α-C^1:



Pentaacetat de β-D-glucoză α-Acetobromglucoză

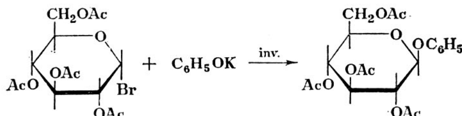
Compuși bromurați similari (la fel derivați clorurați și fluorurați) au fost obținuți și din alte monozaharide și ei sînt punctul de plecare al unor importante sinteze.

Prin tratarea α-acetobromglucozei cu clorură de argint se formează β-acetoclorglucoză, cu inversia configurației:



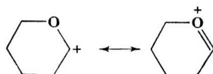
Pornindu-se de la acetobromglucoză a fost sintetizat 1-fosfatul de D-glucopiranoză și anume s-au obținut atît formele α cît și β, ale acestui compus. Forma α s-a dovedit identică cu produsul natural (v. esterul lui Cori, p. 257).

O sinteză generală a glicozidelor fenolice se bazează pe reacția dintre acetobromglucoză și fenoxizi de potasiu (Königs și Knorr, 1901). Se obțin astfel tetraacetil-β-glicozide (inversie Walden) care apoi se deacetilează prin hidroliză bazică:

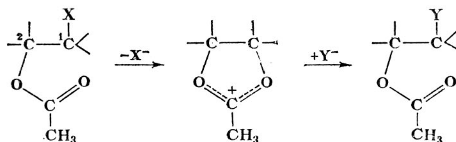


În mod similar se obțin β-glicozide alifatice, condensîndu-se aceto-halogeno-aldoze cu alcooli, în prezența oxidului sau carbonatului de argint. Pe calea aceasta au fost sintetizate numeroase glicozide naturale (v. p. 269) și derivați similari ai monozaharidelor.

Aceto-halogenozele cu halogenul situat axial (anomerii α) sînt de obicei mai stabile decît anomerii β, cu halogenul ecuatorial. Măsurători cinetice au arătat că reacțiile de solvoliză ale aceto-halogenozelor, cu grupa OAc de la C^2 *cis* față de Br, decurg printr-un mecanism SN1, adică prin ionizarea halogenului și formarea intermediară (lentă, determinantă de viteză) a unui carbocation (Lemieux, 1954; Capon și Overend, 1964):



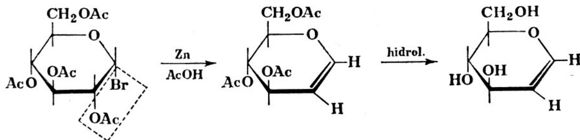
Izomerii cu halogenul *trans* față de OAc de la C^2 reacționează prin intermediul unui ion de acetoxoniu, ce ia naștere prin asistența anchimerică a grupei acetoxi la ionizare:



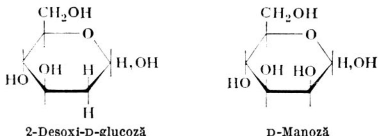
Așa se explică reținerea configurației la C^1 în aceste reacții.

Cu reactanți puternic nucleofili, ca de exemplu C_6H_5SLi, aceto-halogenozele reacționează după un mecanism SN2, cu inversia configurației la C^1. Sinteza β-glicozidelor, formulată mai sus, decurge probabil după acest mecanism din urmă.

8. *Glicali, glicozene, glicozani.* α-Acetobromglucoza, tratată cu zinc în soluţie de acid acetic, elimină grupele Br şi CH_3COO, dînd triacetilglucalul, care prin hidroliză trece în *glucal:*

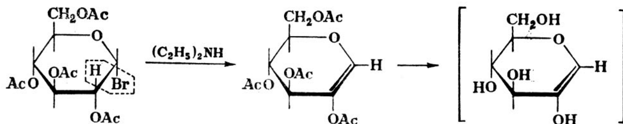


Din alte monozaharide se obţin derivaţi olefinici similari, numiţi *glicali*. Dubla legătură din glicali dă uşor reacţii de adiţie. Prin tratare cu acid sulfuric diluat, glucalul (glicalul glucozei) adiţionează o moleculă de apă dînd un *desoxi-zahar* (v. p. 248); prin oxidare cu acid perbenzoic în soluţie apoasă, glucalul trece în D-manoză.



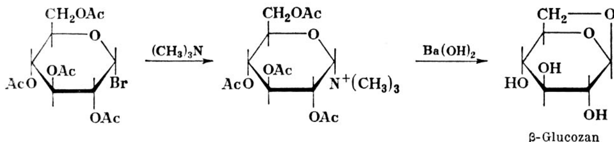
2-Desoxi-D-glucoză D-Manoză

Prin eliminare de acid bromhidric, sub acţiunea dietilaminei, α-acetobromglucoza se transformă în tetraacetatul unui alt compus nesaturat, D-*glucozena*-1,2:



Poziţiile dublelor legături, în glucal şi în tetraacetatul de glucozenă, au fost stabilite prin oxidare cu ozon, respectiv cu permanganat. Glucozenele fiind enoli nu pot exista în stare liberă.

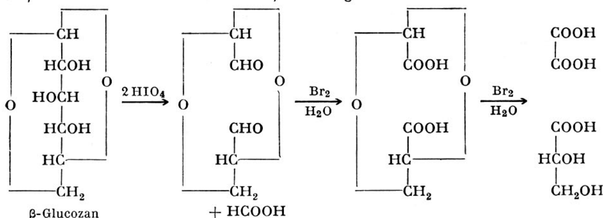
α-Acetobromglucoza dă, cu trimetilamină, o sare cuaternară de amoniu, care, descompusă cu hidroxid de bariu, dă o *anhidridă internă* a D-glucozei, β-*glucozanul* (levoglucozan) (Karrer):



β-Glucozan

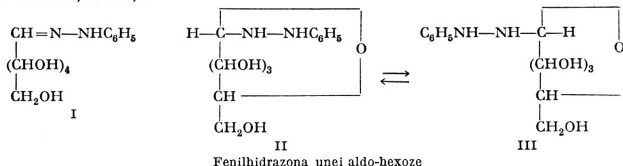
β-Glucozanul se mai obţine prin tratarea glicozidelor fenolice, cum este salicina, cu alcalii (Tanret) sau, cel mai uşor, prin descompunerea termică, în vid înalt, a D-glucozei, sau mai bine a polizaharidelor D-glucozei: amidonul şi celuloza (Pictet). Pe calea aceasta se pot obţine şi alte anhidride ale monozaharidelor din clasa glicozanilor.

β-Glucozanul este o substanță cristalizată care nu reduce soluția Fehling și nu este fermentată de drojdie, dar care prin încălzire cu acizi diluați regenerează glucoza. Structura β-glucozanului a fost stabilită prin metoda metilării, care duce la 2,3,4-trimetilglucoză. De asemenea a fost aplicată metoda oxidării cu acid periodic, în care se consumă două molecule din acest agent oxidant. Dialdehida formată dă prin oxidare cu apă de brom un diacid, care oxidat mai departe și hidrolizat trece în acid oxalic și acid D-gliceric:



Se cunosc și alte anhidride interne ale monozaharidelor, precum și derivați cu inele etilenoxidice.

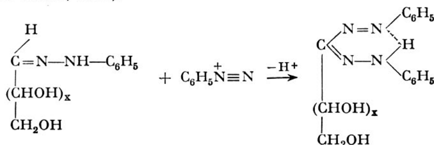
9. *Reacțiile monozaharidelor cu fenilhidrazină. a. Fenilhidrazone.* Monozaharidele dau prin tratare cu fenilhidrazină (1 mol) în soluție alcoolică sau apoasă acetică, la rece, *fenilhidrazone.* Acestea au fie formula aciclică, I, fie o formulă ciclică, II. Astfel, fenilhidrazona D-glucozei apare în trei forme izomere, care în soluție sînt în echilibru de mutarotație. Una dintre acestea are structura aciclică I, iar celelalte două sînt forme anomere α-β (II și III) (L. Mester, 1955):



Fenilhidrazona unei aldo-hexoze

Fenilhidrazonele sînt substanțe incolore, ușor solubile în apă. Cu acizii minerali se hidrolizează, regenerînd monozaharida.

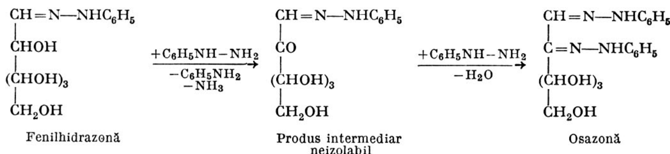
b. Formazani. Fenilhidrazonele aldozelor reacționează, în soluție piridinică, cu soluții reci de săruri de diazoniu, dînd *difenil-formazani* (v. p. 77) cristalizați, de culoare roșie vie (G. Zemplen, L. Mester, 1952):



Formazanii obţinuţi din diferitele aldoze se caracterizează prin forma lor cristalină şi punctele de topire, şi sînt deci utilizabili pentru identificarea aldozelor. Cetozele nu formează formazani.

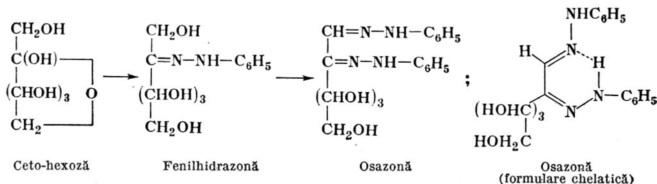
Formazanii posedă o structură chelatică, datorită unei legături de hidrogen intramoleculară.

c. Osazone. Dacă se lasă să acţioneze, asupra unei monozaharide, un exces de fenilhidrazină, în soluţie acetică, la cald, hidrazona, care se formează întîi, reacţionează mai departe cu fenilhidrazină, în acelaşi mod ca hidroxi-aldehidele şi hidroxi-cetonele simple (p. 204): grupa CHOH vecină cu carbonilul se dehidrogenează (transformînd o moleculă de fenilhidrazină în anilină şi amoniac) şi se condensează apoi cu o a treia moleculă de fenilhidrazină, dînd o *osazonă* (E. Fischer, 1887):



Fenilhidrazonă — Produs intermediar neizolabil — Osazonă

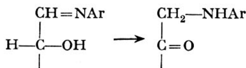
Cetozele reacţionează în mod asemănător, dar mult mai uşor, oxidîndu-se la grupa de alcool primar vecină cu carbonilul:



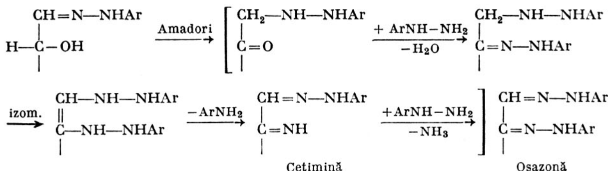
Ceto-hexoză — Fenilhidrazonă — Osazonă — Osazonă (formulare chelatică)

Cu ajutorul spectrelor de RMN s-a dovedit că osazonele au o structură chelatică (Wolfrom, 1964; Mester, 1965).

Mecanismul formării osazonelor nu este încă lămurit (v. p. 204). După F. Weygand (1940) formarea osazonelor comportă o fază intermediară analoagă unei reacţii de oxido-reducere intramoleculară, observată întîi de Amadori la bazele Schiff ale aldozelor cu amine aromatice:



La formarea osazonei se admite o rupere a legăturii N—N, o reacţie pentru care există analogii în chimia compuşilor aromatici:

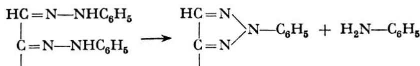


Potrivit acestei teorii, apare ca intermediar o cetimină a unei monofenilhidrazone, în timp ce, după schema lui Fischer, intermediarul este monofenilhidrazona însăşi. Nici unul din aceşti intermediari nu a putut fi izolat în reacţia normală a monozaharidelor cu fenilhidrazină.

Osazonele sînt substanţe frumos cristalizate, galbene, greu solubile. Cele mai multe nu au puncte de topire caracteristice, ci se descompun la încălzire. Datorită tendinţei lor mari de a cristaliza (care contrastează cu a monozaharidelor) şi a formelor lor cristaline caracteristice, osazonele sînt de mare folos pentru identificarea zaharurilor şi, după cum se va arăta mai departe, pentru stabilirea configuraţiei lor.

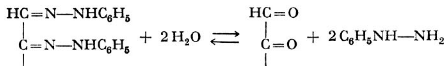
Osazonele, spre deosebire de monozaharide, au structură aciclică (L. Mester, 1957). Principalul argument în favoarea acestei structuri este formarea de *formazani de osazone*, la cuplare cu săruri de diazoniu, ceea ce presupune existenţa grupei —CH=N—NH— (v. mai sus).

Osazonele se transformă uşor, prin oxidare blîndă cu o soluţie caldă de sulfat de cupru, în *osotriazoli* (Hudson, 1944):



Reacţia aceasta se efectuează adesea pentru o mai bună identificare a osazonelor.

Osonele, compuşii dicarbonilici corespunzători osazonelor, se obţin prin hidroliza acestora cu acid clorhidric concentrat sau prin încălzire cu derivaţi carbonilici, cum sînt benzaldehida sau mai bine acidul piruvic, sau cu acid azotos care se combină cu fenilhidrazina liberată şi deplasează astfel echilibrul spre formare de osonă:

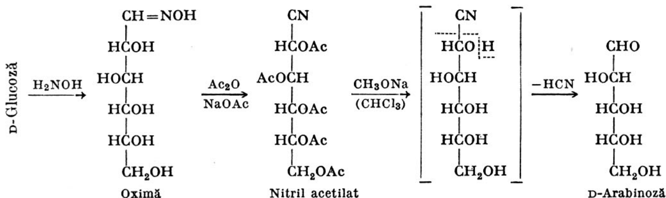


Se pot, de asemenea, obţine osone prin oxidarea directă a monozaharidelor cu o soluţie metanolică de acetat cupric sau cu bioxid de seleniu.

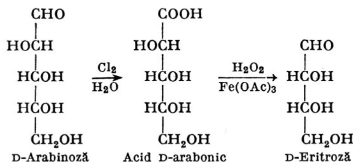
Osonele sînt compuşi necristalizaţi (siropuri), de culoare galbenă, foarte reactivi; reduc soluţia Fehling la rece şi reacţionează cu fenilhidrazina, la

temperatura camerei, regenerînd osazonele. Prin reducere, osonele trec în cetoze (v. p. 239).

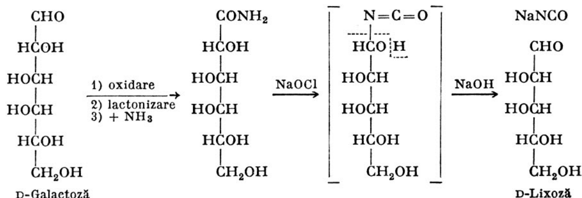
Reacţii de interconversie ale monozaharidelor. 1. *Scurtarea catenei unei aldoze. a. Degradarea după Wohl* (1893). La acetilarea oximei unei aldoze, cu anhidridă acetică în prezenţă de acetat de sodiu, se elimină şi o moleculă de apă (vol. I), obţinîndu-se nitrilul acetilat al unui acid aldonic. La îndepărtarea grupelor acetil (cu metoxid de sodiu, în cloroform, după Zemplen) se elimină şi acid cianhidric (reacţie cianhidrină inversată) şi se obţine aldoza imediat inferioară, de exemplu (Ac = CH_3CO):



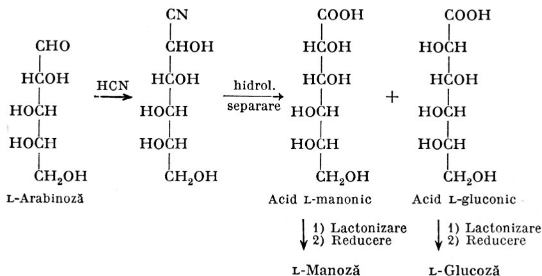
b. Degradarea după Ruff (1899). Prin oxidarea sării de calciu a unui acid aldonic, cu apă oxigenată în prezenţa acetatului feric, se obţine aldoza imediat inferioară:



c. Degradarea după Weerman (1917). Aldoza se transformă în acidul aldonic şi în lactona corespunzătoare, în mod obişnuit; lactona trece, prin tratare cu amoniac, în amidă. Degradarea Hofmann a acesteia duce la un izocianat, care elimină cianat alcalin, dînd aldoza imediat inferioară:



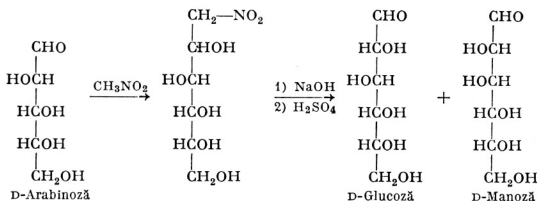
2. *Lungirea catenei unei aldoze. a. Metoda Kiliani-Emil Fischer* (1887—1890). Aldozele (și cetozele) formează cianhidrine, în mod normal. În această reacție apare un nou atom de carbon asimetric; iau deci naștere două cianhidrine diastereoizomere (în cantități inegale, v. p. 139). Acestea dau prin hidroliză doi acizi aldonici, de exemplu:



Acești doi acizi diastereoizomeri pot fi separați și, după transformarea în γ-lactonele respective, reduși pînă la aldoze, prin tratare cu amalgan de sodiu în soluție slab acidă, după cum s-a arătat înainte (p. 222). În exemplul redat aici se obțin L-manoza și L-glucoza.

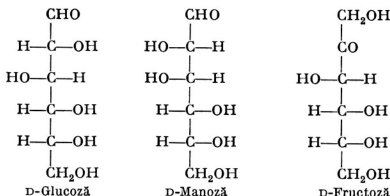
Prin această metodă, se pot sintetiza deci, din orice aldoză, cele două aldoze imediat superioare, deosebite prin configurația atomului de carbon C^2. Au fost obținute astfel: heptoze, octoze, nonoze (E. Fischer) și decoze.

b. Metoda H.O.L. Fischer-Sowden (1945). Prin condensarea unei aldoze cu nitrometan (vol. I) se obțin doi nitro-polioli. După separare, aceștia sînt transformați în sărurile lor de sodiu care, descompuse cu acid sulfuric, dau aldozele imediat superioare celei inițiale (reacție Nef; vol I):



Lucrîndu-se cu $^{14}CH_3NO_2$ s-a obținut glucoză marcată izotopic la C^1.

3. *Epimerie şi epimerizare.* Formulele următoarelor trei hexoze se deosebesc numai la atomii C^1 şi C^2; ceilalţi atomi asimetrici din moleculă au configuraţie identică:

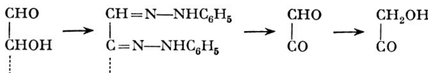


Acest tip de izomerie al monozaharidelor se numeşte *epimerie.* [1]

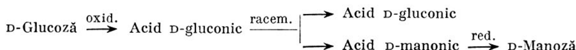
Monozaharidele epimere dau osazone identice, căci la formarea osazonelor participă numai atomii C^1 şi C^2. Epimerii pot fi astfel uşor identificaţi experimental.

Se cunosc mai multe căi pentru interconversia epimerilor.

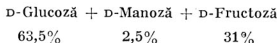
a. Transformarea unei aldoze în cetoza epimeră. Aldoza se transformă întîi în osazonă şi aceasta în osonă. Prin reducerea osonei cu amalgam de sodiu se obţine cetoza epimeră (E. Fischer):



b. Transformarea unei aldoze în aldoza epimeră. Se oxidează aldoza la acidul aldonic şi se încălzeşte acest acid cu o bază (piridină, chinolină sau hidroxid de bariu). Prin această operaţie se racemizează numai grupa CHOH vecină cu carboxilul (v. p. 127), nu şi celelalte. (Operaţia aceasta nu este deci o racemizare, ci o epimerizare.) Acidul obţinut se separă în cei doi diastereoizomeri, care au proprietăţi diferite, iar lactona unuia din acizi, hidrogenată cu amalgam de sodiu, dă aldoza epimeră:



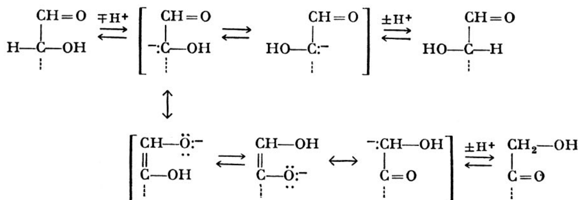
c. Transpoziţia de Bruyn-van Eckenstein (1895). Prin tratarea monozaharidelor cu baze slabe, ele se transformă în epimerii lor, pînă la stabilirea unui echilibru. Aşa de exemplu, din D-glucoză cu apă de var se obţine după cinci zile, la temperatura camerei, un amestec de:



[1] Riguros, epimerizarea este definită ca inversarea configuraţiei unui atom asimetric, dintr-un compus care conţine mai mulţi atomi asimetrici.

alături de 3% produşi secundari nedefiniţi. Cu alte baze, rezultatele sînt puţin diferite. Astfel prin încălzirea aldozelor cu piridină se formează cetoze; prin tratarea D-glucozei cu oxid de plumb se formează manoză şi, pe cît se pare, nu se formează fructoză. (Deosebirile acestea se datoresc desigur unor efecte secundare, căci ar trebui să se ajungă în toate cazurile la echilibrul termodinamic, indiferent de natura bazei. Cu baze mai tari se produc modificările mai adînci descrise înainte; p. 225.)

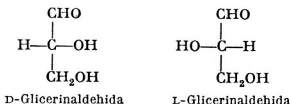
Acţiunea catalitică a bazelor se explică prin extragerea unui proton şi formarea unui carbanion, în echilibru cu un ion de dienolat; acesta are configuraţie plană şi se transformă, cu probabilitate aproape egală, în cei trei epimeri:



Determinarea configuraţiilor sterice ale monozaharidelor. 1. Reacţiile prin care monozaharidele pot fi transformate unele în altele permit să se determine *configuraţiile relative* ale diferiţilor atomi asimetrici din moleculă, în raport cu configuraţiile atomilor din alte monozaharide.

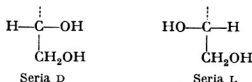
S-a ales întîi drept standard (+)-glucoza şi s-a atribuit acestei substanţe, dintre cele două configuraţii posibile, aceea în care grupa OH de la C^5 este scrisă în dreapta (convenţia a doua a lui Emil Fischer; 1891). Pornind de la această formulă s-au determinat configuraţiile tuturor monozaharidelor. Cele corelate astfel cu (+)-glucoza au fost încadrate în seria D, independent de semnul efectiv al rotaţiei optice, iar enantiomerii lor în seria L. Mai tîrziu a fost introdus sistemul mai simplu al lui Rosanoff, după cum s-a arătat în alt loc (p. 129). Configuraţiile relative determinate prin metodele expuse mai jos coincid cu configuraţiile absolute, determinate mai tîrziu prin analiză cristalografică cu raze X.

2. Sistemul de clasificare a aldozelor, după Rosanoff, porneşte de la cele două aldo-trioze:



Se poate admite că toate aldozele provin de la aceste două trioze, prin reacţii (reale sau imaginare) de prelungire a catenei după Kiliani-Fischer

(p. 238). Aldozele derivate astfel de la D-glicerinaldehidă aparțin seriei D (v. schema p. 211); cele derivate de la L-glicerinaldehidă alcătuiesc o serie L, analoagă:

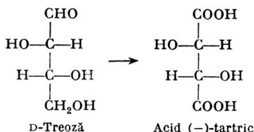


Seria D Seria L

Problema practică ce se pune este aceea de a atribui fiecăreia dintre monozaharidele cunoscute, una dintre formulele cuprinse în aceste scheme.

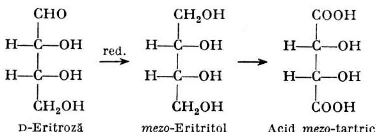
3. După cum s-a arătat în alt loc (p. 132), D-glicerinaldehida dă cu acidul cianhidric o cianhidrină (reacție Kiliani), care trece prin hidroliză și oxidare în acid (—)-tartric (Wohl, 1917). Prin aceasta, configurația acidului (—)-tartric este determinată în raport cu standardul glicerinaldehidelor.

O dată stabilită configurația acidului (—)-tartric, devine ușoară (în principiu) stabilirea configurației tetrozelor. Una dintre tetroze, (—)-treoza (obținută din (+)-xiloză, prin degradare Ruff), dă prin oxidare acid (—)-tartric și este deci D-*treoză*:



D-Treoză Acid (—)-tartric

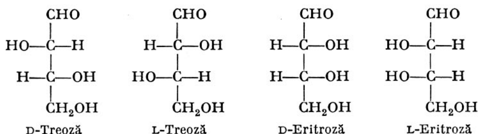
O altă tetroză, (—)-eritroza (obținută din (—)-arabinoză, prin degradare Ruff), dă prin oxidare acid *mezo*-tartric inactiv. Prin reducere, această eritroză dă un alcool, găsit și în natură, optic inactiv, *mezo*-eritritolul, care prin oxidare dă de asemenea acid *mezo*-tartric. Pe de altă parte, această eritroză dă aceeași osazonă ca D-treoza și este deci epimeră cu aceasta; ea este deci D-*eritroza*:



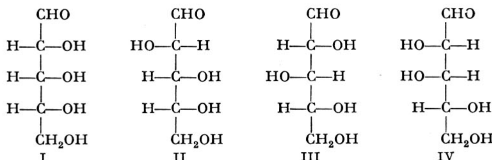
D-Eritroză *mezo*-Eritritol Acid *mezo*-tartric

Pornind de la configurațiile acestor două tetroze, configurațiile celorlalte două se deduc din faptul că L-treoza dă prin oxidare acid (+)-tartric,

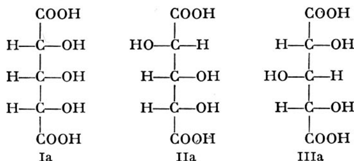
iar L-eritroza acid *mezo*-tartric. Cele patru tetroze au deci următoarele configurații:



4. Cele patru aldo-pentoze din seria D corespund următoarelor formule (v. schema p. 211):



Una dintre pentoze, (—)-arabinoza, dă prin degradare Ruff D-eritroză; de aici rezultă că atomii C^3 și C^4 din (—)-arabinoză au aceeași configurație ca cei doi atomi asimetrici din această tetroză. (—)-Arabinoza face deci parte din seria D și are fie formula I fie II. Pentru a hotărî, (—)-arabinoza a fost oxidată la acidul dicarboxilic respectiv. Acest acid s-a dovedit a fi *optic activ*; el nu poate avea decît formula IIa și deci (—)-arabinoza are formula II (căci dacă ar avea formula I ar da prin oxidare un acid dicarboxilic (Ia) inactiv). Pe de altă parte, (—)-arabinoza este epimeră cu (—)-riboza (căci dă o osazonă identică cu a acesteia). (—)-Riboza face deci parte din seria D și are formula I; ea dă prin oxidare un acid trihidroxiglutaric inactiv (Ia).



Acizii trihidroxiglutarici (v. vol. I)

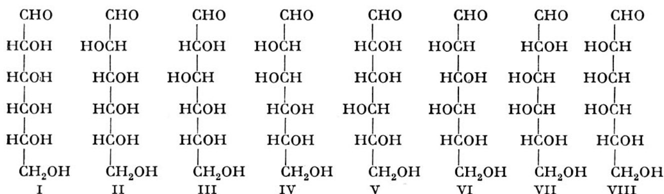
O a treia pentoză, (+)-xiloza, dă, prin degradare Ruff, D-treoză; ea dă însă prin oxidare un acid trihidroxiglutaric inactiv (IIIa) și deci face parte din seria D și are formula III. Epimerul D-xilozei, D-lixoza are prin urmare

formula IV. D-Lixoza dă prin oxidare un acid dicarboxilic optic activ (IIa), același care se formează și din D-arabinoză, acidul trihidroxi-D(arabo)-glutaric.

După cum se vede, determinarea configurației pentozelor se sprijină pe: *a.* degradare la tetroza imediat inferioară, prin care se stabilește configurația a doi dintre cei trei atomi de carbon, rămînînd pentru fiecare pentoză de hotărît între două formule; *b.* augmentarea simetriei moleculei prin oxidare, ceea ce face ca cele două grupe marginale să devină identice; după cum acidul dicarboxilic obținut este sau nu optic activ, se elimină una dintre formulele posibile. În loc de oxidare se poate utiliza, în faza aceasta, reducerea, pentitolii ce iau naștere avînd aceeași simetrie ca acizii dicarboxilici; *c.* al treilea stadiu, în stabilirea configurației monozaharidelor, îl constituie stabilirea relațiilor de epimerie.

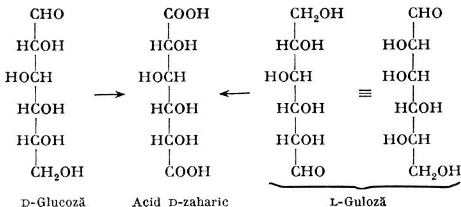
5. Prin aplicarea acestei metode au fost determinate configurațiile a patru din cele opt aldo-hexoze. Vom indica pe scurt modul de lucru. D-*Aloza* și D-*altroza* au fost ambele obținute din D-riboză prin prelungirea catenei; ele sînt deci epimere, iar trei atomi asimetrici ai lor au aceeași configurație ca D-riboza. D-Aloza dă prin reducere un hexitol optic inactiv, iar D-altroza dă prin oxidare acidul D-talomucic optic activ. D-Aloza are deci formula I, iar D-altroza formula II.

D-Galactoza dă prin scurtarea catenei D-lixoză, după cum s-a arătat înainte (p. 237). D-Galactoza poate avea deci una dintre formulele VII sau VIII. D-Galactoza dă prin oxidare acidul mucic (p. 267) care este o formă *mezo*, inactivă. D-Galactoza are deci formula VII, căci o aldoză cu formula VIII ar da un acid dicarboxilic optic activ. Pe de altă parte, D-galactoza este epimeră cu D-taloza, căci ambele dau aceeași osazonă; D-taloza are deci formula VIII:



Configurațiile celorlalte patru aldo-hexoze au fost stabilite (de către E. Fischer) pe o cale puțin deosebită. D-Glucoza dă prin degradare D-arabinoza; atomii C^3, C^4 și C^5 au deci aceeași configurație ca în această pentoză. Apoi D-glucoza este epimeră cu D-manoza. D-Glucoza trebuie să aibă deci una din formulele III sau IV, iar D-manoza pe cealaltă. Alegerea între aceste două formule s-a făcut cu ajutorul produsului de oxidare al D-glucozei, acidul D-glucozaharic; (D-manoza dă prin oxidare acidul D-manozaharic, optic activ ca și acidul D-glucozaharic). Principiul metodei poate fi astfel formulat:

există o aldo-hexoză, L-guloza, care dă, prin oxidare, același acid D-zaharic ca D-glucoza. Numai formula III satisface această condiție, deci D-glucoza are formula III. În consecință, D-manoza epimeră are formula IV:



Pentru claritate mai adăugăm: din examinarea formulelor se vede că două aldo-hexoze nu pot da același acid dicarboxilic prin oxidare (sau același hexitol prin reducere), decît numai dacă în formulele lor locul grupelor CHO și CH_2OH este interschimbat. Făcînd această schimbare în formula III și rotind formula astfel modificată cu 180° în plan ajungem la formula L-gulozei. Dacă facem aceeași modificare la formula IV, și rotim de asemenea noua formulă obținută cu 180° în plan, constatăm că noua formulă este identică cu IV. Cum două combinații diferite nu pot avea aceeași formulă de structură, conchidem că *nu există* o altă hexoză, diferită de aceea avînd formula IV, care să dea același acid dicarboxilic ca aceasta.

E. Fischer a efectuat experimental această schimbare de loc, între grupele CHO și CH_2OH; pornind de la D-glucoză, și trecînd prin acizii D-glucozaharic și D-glucuronic și prin lactonele lor, el a ajuns la L-guloză.

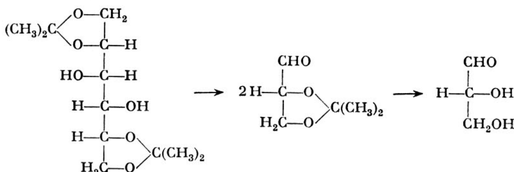
Tot din examinarea formulelor se conchide că aldo-hexoza cu formula V trebuie să dea prin oxidare enantiomerul acidului D-zaharic obișnuit, obținut din glucoză. Această aldoză V este deci D-guloza. (Acidul L-zaharic se va forma firește și din L-glucoză.) Mai rămîne o aldo-hexoză, D-idoza, care dînd aceeași osazonă cu D-guloza are formula VI.

Monozaharide mai importante. Trioze. În natură nu se găsesc trioze libere, dar esterii lor cu acid fosforic joacă un rol important ca intermediari în transformările biochimice ale hidraților de carbon.

($\pm$)-*Glicerinaldehida*, $CH_2OH-CHOH-CHO$, este greu de preparat din cauza ușurinței cu care se transformă în dihidroxiacetonă, în prezența bazelor (transpoziție de Bruyn-van Eckenstein, p. 239) și în metilglioxal, prin pierderea unei molecule de apă, în prezența acizilor. Glicerinaldehida racemică se obține din glicerină prin oxidare, alături de alți compuși, și din acroleină prin oxidarea dublei legături, eventual după protejarea grupei aldehidice prin acetalizare. De asemenea a fost preparată glicerinaldehidă racemică din acetalul ciclic al 1,2-acetonglicerinei, prin oxidare cu aer peste un catalizator de argint, și hidroliza cu apă a aceton-glicerinaldehidei rezultate. Glicerinaldehida racemică a fost scindată în enantiomeri.

D-*Glicerinaldehida*, care a servit ca standard la determinarea configurației monozaharidelor, se obține prin ruperea oxidativă a catenei

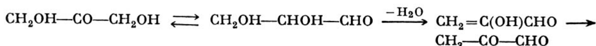
1,2-5,6-diaceton-D-manitolului, cu tetraacetat de plumb (un reactiv cu acţiune similară acidului periodic):



Izomerii optic activi ai glicerinaldehidei sînt siropuri ce nu arată mutarotaţie şi se dimerizează uşor. Racemicul formează cristale (p.t. 70°) ce de asemenea trec în dimer (p.t. 142°). Structura acestuia este analoagă cu a dimerului aldehidei glicolice (p. 199). În soluţie apoasă predomină monomerii, care arată multe din reacţiile caracteristice ale monozaharidelor. D-Glicerinaldehida fermentează cu drojdie de bere şi cu multe alte microorganisme.

Dihidroxiacetona, $CH_2OH-CO-CH_2OH$, cea mai simplă cetoză, se obţine prin oxidarea glicerinei, cu brom în prezenţă de carbonat de sodiu sau mai bine fermentativ, cu ***Bacterium xylinum*** sau prin izomerizarea glicerinaldehidei cu piridină. Formează cristale (p.t. 72°), ce trec uşor într-un dimer (p.t. 78°). Acesta se depolimerizează, în soluţie apoasă, prin acţiunea catalitică a acizilor şi bazelor.

Dihidroxiacetona se transformă uşor, sub acţiunea acizilor diluaţi, în metilglioxal, probabil cu formarea intermediară a glicerinaldehidei:



$$CH_2OH-CO-CH_2OH \rightleftarrows CH_2OH-CHOH-CHO \xrightarrow{-H_2O} CH_2{=}C(OH)CHO \longrightarrow CH_3-CO-CHO$$

Dihidroxiacetona fermentează încet cu drojdie (la fel ca şi metilglioxalul). Ambele trioze au gust dulce.

Tetrozele nu se întîlnesc în natură, ci au fost obţinute prin reacţii de degradare ale pentozelor. În afară de cele patru aldo-tetroze (p. 242) se cunosc şi două ceto-tetroze: D- şi L-eritrulozele.

Pentoze. Dintre cele opt aldo-pentoze (v. formulele p. 242), numai patru se găsesc în natură, iar dintre ceto-pentoze, în număr de patru, numai două. Pentozele se caracterizează prin formare de furfurol, la încălzire cu acizi minerali diluaţi.

D(+)-*Xiloza* este mult răspîndită în natură, ca o componentă a gumelor vegetale şi sub formă de *xilan*, o polizaharidă ce însoţeşte celuloza în lemn şi constituie o parte din aşa-numita hemiceluloză (p. 302). Xilanul se mai găseşte în diverse materiale lignificate ca: paie, coceni de porumb, coji de seminţe de bumbac şi de seminţe de floarea-soarelui. Din aceste materiale, de ex. din coceni de porumb, se poate obţine xiloză prin hidroliză cu acizi diluaţi; din soluţia rezultată se îndepărtează glucoza prin fermentare, iar xiloza cristalizează la concentrare. Xiloza, ca şi celelalte pentoze, nu este

fermentată de drojdia obişnuită, dar varietăţile *Torula* şi *Monilia* cresc bine pe soluţiile rezultate de la hidroliza paielor, a cocenilor şi a stufului. În polizaharide, D-xiloza apare în formă piranozică.

D(—)-*Arabinoza* nu se găseşte decît rar, în natură, ca o componentă a unor glicozide. Se obţine cel mai bine din D-*glucoză*, prin degradare.

L(+)-*Arabinoza*, în schimb, este mult răspîndită în vegetale, unde apare sub forma unei polizaharide numită *araban*, precum şi ca o componentă a gumelor şi mucilagiilor vegetale şi a hemicelulozei. De asemenea a fost găsită în glicozide şi în dizaharide (de ex. în vicianoză, o dizaharidă compusă din D-glucoză şi L-arabinoză). Se obţine, prin hidroliză, din guma de cireş sau din sfeclă, după extragerea zahărului.

D(—)-*Riboza* (v. configuraţia sterică p. 242) este un compus de cea mai mare importanţă biologică, fiindcă este, alături de *desoxi*-D-*riboză* (v. p. 248), o componentă esenţială a acizilor nucleici şi apare, în această calitate, în orice celulă vie. În acizii nucleici, D-riboza este conţinută în formă furanozică, legată glicozidic de anumiţi derivaţi ai pirimidinei şi purinei şi de acid fosforic. Se obţine din acizii nucleici, prin hidroliză cu acizi diluaţi.

Ceto-pentoze. D-*Ribuloza*, epimeră cu D-riboza, joacă un rol important în asimilaţia bioxidului de carbon în plantele verzi (v. acolo) şi, cu mare probabilitate, şi în degradarea aerobă a hidraţilor de carbon.

L-*Xiluloza*, epimeră cu L-xiloza, a fost identificată în urina bolnavilor de pentozurie.

Hexoze. Aldo-hexozele au patru atomi de carbon asimetrici. În consecinţă pot exista 16 izomeri optici, astăzi toţi cunoscuţi. Ceto-hexozele avînd trei atomi asimetrici, pot forma opt izomeri optici. Principalii reprezentanţi ai clasei sînt D-*glucoza*, D-*manoza*, D-*galactoza* şi D-*fructoza*, care sînt totodată şi cele mai răspîndite monozaharide. Ele se găsesc în natură, libere, sub formă de glicozide, de oligozaharide şi de polizaharide.

O reacţie caracteristică pentru hexoze este comportarea faţă de acizii minerali care le transformă, după cum s-a mai spus, în acid levulic.

Cele patru monozaharide naturale *fermentează sub acţiunea drojdiei de bere*. D-Glucoza, D-manoza şi D-fructoza fermentează uşor; D-galactoza, care se deosebeşte prin configuraţia unui atom de carbon, fermentează mai greu, numai cu drojdii acomodate la acest substrat. Fermentaţia poate servi şi la dozarea acestor hexoze (măsurîndu-se bioxidul de carbon degajat). Fermentaţia se poate folosi şi pentru izolarea altor zaharuri amestecate cu hexozele naturale, dacă acele zaharuri nu sînt atacate de drojdie (v. un exemplu p. 248).

D(+)-*Glucoza* este cel mai important dintre zaharuri, în special pentru fiziologia vegetală şi animală.

În stare liberă, D-glucoza se găseşte în fructe, de exemplu în struguri, şi în flori, alături de D-fructoză şi de zaharoză (mierea, pe care albinele o culeg din nectarul florilor, este un amestec echimolecular de D-glucoză şi D-fructoză). D-Glucoza se găseşte, combinată cu ea însăşi sau cu alte monozaharide, în dizaharidele: maltoza lactoza, zaharoza, celobioza şi în poliza-

haridele cele mai importante: amidonul și celuloza. Apoi D-glucoza mai apare în nenumărate glicozide. Din toate aceste combinații, D-glucoza se obține prin hidroliză cu acizi sau cu enzime.

În regnul animal D-glucoza joacă un rol însemnat. Ea se găsește în sînge, în concentrație constantă de 0,1%. Scăderea concentrației sub această limită duce la tulburări grave (v. mai departe, „Glicogenul“). În boala numită diabet apare D-glucoză în concentrație mărită în sînge și în urină.

D-Glucoza se prepară industrial din amidon prin hidroliză cu acid clorhidric diluat, în autoclave, la două at. Produsele comerciale sînt: sirop de glucoză de concentrație 32—40%, glucoză solidă de puritatea 65—70% și glucoză cristalizată de 99%. La concentrație dublă, glucoza are un gust cam tot atît de dulce ca zaharoza.

D-Glucoza cristalizată din apă este forma α. După condițiile în care se face recristalizarea, D-glucoza se poate obține cu o moleculă de apă de cristalizare (p.t. 83°) sau anhidră (p.t. 146°). Prin recristalizare din acid acetic diluat se obține β-glucoza cristalizată (p.t. 150°). Aceasta nu este stabilă, căci urmele de apă o transformă repede în α-glucoză. În soluție se stabilește un echilibru (v. „Mutarotația“).

Prin oxidarea D-glucozei se obțin acizii D-gluconic și D-zaharic. Prin reducerea ei, cu amalgam de sodiu, de aluminiu sau cu hidrogen activat catalitic, se formează alcoolul hexahidroxilic, D-*sorbitolul* (v. formula p. 267).

O deosebită importanță pentru fiziologia animală și vegetală au esterii glucozei cu acidul fosforic (p. 251).

D(+)-*Manoza* (p.t. 132°) nu se întîlnește liberă în natură. În schimb sînt frecvente polizaharidele ei, *mananii*. Unul dintre aceștia, fildeșul vegetal din nuca de fildeș, fructul unui palmier sud-american *(Phytelepas macrocarpa)* este cel mai bun material pentru obținerea D-manozei, prin hidroliză cu acizi; din siropul rezultat, D-manoza nu cristalizează decît greu, de obicei numai după însămînțare.

D-Manoza se transformă prin reducere în D-*manitol* și se formează din acest hexitol prin oxidare. Oxidarea D-manozei duce la acidul D-manonic și la acidul D-manozaharic.

D(+)-*Galactoza* (p.t. 167°) nu se găsește liberă decît rar, dar este adesea întîlnită în dizaharide (lactoză), trizaharide (rafinoză), tetrazaharide (stahioză) și în polizaharide (galactanii și galactoarabanii din gume, de ex. din guma arabică) (v. p. 322). De asemenea se găsește în glicozide (galactozide) și în fosfatidele din creier (v. „Sfingomieline“). D-Galactoza se obține, alături de D-glucoză, prin hidroliza lactozei. Țesutul glandei mamare transformă *in vitro* D-glucoza în D-galactoză.

D-Galactoza cristalizată este forma piranozică; în soluție se stabilește un echilibru cu formele furanozice. În oligozaharide și în polizaharide D-galactoza își păstrează forma piranozică. Prin reducere cu amalgam de sodiu sau de aluminiu, D-galactoza trece în alcoolul hexahidroxilic optic inactiv, *dulcitolul*, o substanță care se întîlnește și în natură, în vegetale. Prin oxidare se formează acidul galactonic, monocarboxilic și acidul mucic, dicarboxilic, optic inactiv.

L(—)-*Galactoza* este unul din puținele zaharuri din seria L găsit în natură, ca polizaharidă, în mucilagiul din sămînța de in, în galactogenul din melc, în agar-agar și în alte polizaharide izolate din alge marine. Prin hidroliza acestora se formează, în majoritatea cazurilor, și D-galactoză, care se îndepărtează prin fermentare cu drojdie, fiind singura atacată de aceasta.

D(—)-*Fructoza* (p.t. 102—104°), o cetoză (v. formula p. 239) este mult răspîndită în vegetale, atît liberă (alături de D-glucoză, în fructele dulci și în miere) sau combinată, în dizaharide (zaharoză), trizaharide (gentianoză), tetrazaharide (stahioză) și polizaharide (fructozani, levani). Se prepară cel mai bine prin hidroliza unei polizaharide, inulina, dar cristalizează greu din cauza marei ei solubilități.

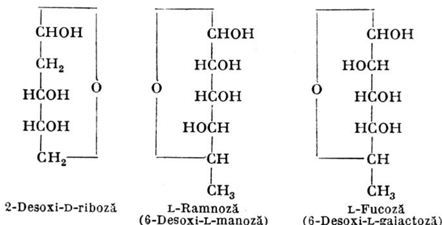
D-Fructoza se caracterizează prin rotația ei puternică spre stînga, de unde se trage și numele vechi de levuloză (format prin contrast cu numele vechi al glucozei: dextroză). (Mutarotația: inițial $[\alpha]_D^{20} = -133°$; la echilibru $-92°$.) D-Fructoza este cel mai dulce dintre toate zaharurile. În stare liberă D-fructoza este o piranoză; în oligozaharide și în polizaharide apare numai în formă furanozică.

Prin hidrogenarea D-fructozei cu amalgam de sodiu se obțin cei doi hexitoli stereoizomeri, D-manitolul și D-sorbitolul, care se deosebesc prin configurația unui atom de carbon (v. p. 267).

Heptoze. În natură nu au fost găsite aldo-heptoze, dar au fost sintetizate mai multe asemenea monozaharide, pornindu-se de la aldo-hexoze, prin reacția de lungire a catenei (p. 238). Există însă două ceto-heptoze, D-manoheptuloza, în fructul arborelui african avocado și D-sedoheptuloza, într-o plantă cultivată ca ornament *(Sedum spectabile)* și în primule. Formulele acestor cetoze se pot ușor construi, știind că cei patru atomi de carbon asimetrici, în D-manoheptuloză, au aceleași configurații ca în D-manoză, iar în D-sedoheptuloză ca în D-altroză (v. formulele p. 211). (Despre rolul jucat de D-sedoheptuloză în asimilația bioxidului de carbon, în plantele verzi, v. p. 265.)

Desoxi-zaharuri. Sub acest nume se cuprind unii derivați ai monozaharidelor în care o grupă hidroxil alcoolică este înlocuită cu hidrogen. Cîțiva reprezentanți ai acestei clase se găsesc în natură.

2-*Desoxi*-D-*riboza*, 2-ribodesoza sau timinoza este, ca și D-riboza (p. 246), o componentă esențială a acizilor nucleici și ca atare este mult răspîndită (v. „Acizii nucleici“). În acizii nucleici apare în formă furanozică.



2-Desoxi-D-riboză L-Ramnoză (6-Desoxi-L-manoză) L-Fucoză (6-Desoxi-L-galactoză)

Digitoxoza (2,6-didesoxi-D-aloza) și derivatul metilat (CH_3O—) în poziția 3, *cimaroza*, sînt componentele zaharice ale glicozidelor cardiace (v. cap. „Steroidele").

În polizaharide și în glicozide se întîlnesc frecvent unele 6-desoxi-hexoze, numite de obicei *metilpentoze*. Vom menționa L-*ramnoza*, găsită în multe glicozide (antociani, saponine) și L-*fucoza*, o componentă a polizaharidelor grupelor sanguine, a pereților celulari din diferite alge marine și a gumei tragant. A fost găsită și D-*fucoza*, în două glicozide: convulvulina și jalopina.

Metilpentozele, încălzite cu acizi, dau 5-metilfurfurol.

Transformări biochimice ale monozaharidelor. În organismele vii se petrec numeroase și variate reacții chimice, care alcătuiesc laolaltă ceea ce se numește *metabolismul* lor. Se disting reacții în care substanțe cu structură relativ complicată cum sînt hidrații de carbon, proteinele și grăsimile (adică principalele componente ale alimentelor) sînt transformate în substanțe mai simple *(procese catabolice)* și reacții în care se sintetizează substanțe cu structuri complicate, pornind de la molecule mai simple *(procese anabolice)*.

Procesele catabolice sînt, în general, însoțite de o liberare de energie. Aceasta se risipește sub formă de căldură, iar în parte este folosită de organismul respectiv pentru îndeplinirea funcțiunilor sale vitale ca: locomoție, creștere, reproducere etc. Procesele anabolice sînt consumatoare de energie. Plantele verzi și unele bacterii au facultatea de a folosi energia solară pentru a sintetiza hidrați de carbon, proteine și grăsimi, pornind de la bioxid de carbon, apă și cîteva săruri minerale simple. Organismele care nu dispun de această resursă a fotosintezei, de exemplu animalele, au totuși posibilitatea de a efectua sinteze dintre cele mai complicate. Aceste procese sintetice folosesc ca materie primă unii produși sau intermediari ai reacțiilor de degradare și utilizează energia liberată în aceste reacții. Între procesele catabolice și anabolice există deci corelații strînse.

Este rolul biochimiei de a cerceta transformările chimice complicate din celulele vii, în ansamblul lor. Chimia organică este interesată mai mult în cunoașterea substanțelor ce apar în celulele vii. În cele ce urmează vom rezuma rezultatele remarcabile ale cercetării biochimice din ultimul timp, fără a ne opri asupra metodelor de cercetare care au condus la aceste rezultate.

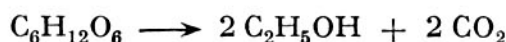
Transformările atît catabolice cît și anabolice ale hidraților de carbon se află în centrul activității chimice din celulele vii. Sintezele și degradările proteinelor și ale grăsimilor sînt, într-o mare măsură, dependente de metabolismul hidraților de carbon.

Transformările hidraților de carbon pot avea loc în două moduri diferite: fără intervenția oxigenului *(procese anaerobe)* și cu intervenția acestui element *(procese aerobe)*. Cu excepția cîtorva bacterii strict anaerobe (pentru care oxigenul este otrăvitor), majoritatea microorganismelor pot trăi atît în condiții aerobe, oxidînd complet substanțele alimentare, cît și în condiții anaerobe, în care caz se produc degradări mai puțin avansate ale acestor substanțe (viețuitoare facultativ anaerobe). Un exemplu mult studiat al unui proces chimic anaerob este fermentația alcoolică.

Animalele nu pot trăi decît în condiții aerobe. Unele țesuturi animale pot viețui însă și în condiții anaerobe trecătoare. Asemenea condiții sînt realizate de ex. în mușchi, atunci cînd, în urma unui exercițiu intens, consu-

mul de oxigen depășește aportul normal pe calea circulației sanguine. Procesele anaerobe din mușchi pot fi studiate experimental, izolînd mușchiul și provocînd contracțiile sale în afara organismului sau mărunțindu-l și studiind acțiunea terciului sau feliilor obținute asupra diferitelor substraturi. Studii similare s-au făcut și cu țesuturi din alte organe (ficat, creier etc.). S-a ajuns astfel la concluzia că degradarea anaerobă a hidraților de carbon decurge după mecanisme mult asemănătoare, deși nu absolut identice, în celulele drojdiilor care produc fermentație alcoolică, în țesuturile animale și chiar în plantele superioare. Mulți intermediari decelați întîi în lichide în curs de fermentație au fost descoperiți apoi în mușchi și invers. Vom descrie de aceea două procese anaerobe tipice, fermentația alcoolică și glicoliza din mușchi (conform schemelor dezvoltate de Embden și Meyerhof). În continuare vom descrie degradarea aerobă a hidraților de carbon, în țesuturile care respiră.

Fermentația alcoolică. 1. În acest proces, de o mare importanță tehnică, o moleculă dintr-o hexoză, capabilă să fermenteze (v. p. 246), dizolvată în apă, suferă o descompunere în bioxid de carbon și alcool etilic, conform ecuației descoperite de Gay-Lussac:



$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2$$

Ca produși secundari apar, în cantitate mică, glicerină și acetaldehidă. După cum se vede, transformarea aceasta a hexozelor se face fără intervenția apei, a oxigenului sau a altei substanțe străine.

2. Pasteur a observat, în 1857, că fermentația este provocată de organismele microscopice din drojdie *(Saccharomyces cerevisiae)*, mult răspîndite în natură, și că o soluție de zahăr, sterilizată prin încălzire, poate fi păstrată indefinit fără să fermenteze, dacă este izolată de atmosferă printr-un dop de vată sterilă. După teoria inițială a lui Pasteur, fermentația ar fi un proces legat de funcțiunea vitală a celulelor de drojdie. Liebig admitea, dimpotrivă, că fermentația se datorește unei descompuneri a proteinelor din celulele drojdiei, care ar induce descompunerea simultană a zaharurilor.

Prin experiențele sale fundamentale, E. Buchner a lămurit (1897) aceste probleme. Dacă se sfărîmă celulele drojdiei de bere, prin frecare cu nisip fin de cuarț, și se stoarce masa aceasta, se obține un suc care nu mai conține celule de drojdie, și care este totuși capabil să fermenteze zaharurile. Chiar sucul din drojdie, omorîtă în prealabil cu substanțe antiseptice, produce fermentație. Fermentația alcoolică nu necesită deci un „ferment format", adică o ființă vie, ci este produsă de o substanță conținută în drojdie, adică un „ferment neformat" sau o *enzimă.* Buchner a numit enzima din drojdie, producătoare a fermentației, zimază. Mai tîrziu s-a stabilit că zimaza nu este o enzimă unitară, ci un amestec al mai multor enzime, fiecare din ele catalizînd una dintre reacțiile a căror succesiune constituie fermentația.

3. Multe enzime (dar nu toate; v. cap. „Enzime și reacții enzimatice") au nevoie, pentru desfășurarea activității lor catalitice, de anumite substanțe auxiliare. Într-o experiență celebră (A. Harden și W. J. Young, 1904),

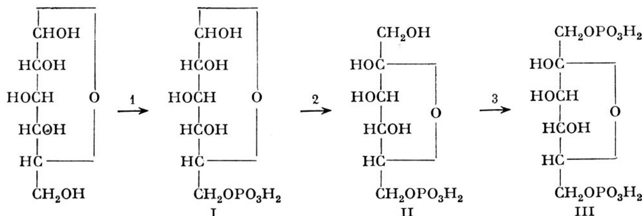
sucul drojdiei de bere, obținut în modul arătat mai sus, a fost dializat printr-o membrană de gelatină și astfel separat într-un filtrat și un lichid rezidual. Fiecare din aceste soluții nu produce, separat, fermentația glucozei, dar amestecate, ele își recapătă activitatea inițială. Filtratul poate fi fiert fără a se inactiva; lichidul rezidual însă nu suportă încălzirea. S-a dedus de aici că filtratul conține o substanță cu molecule mici, dializabile și termostabile, iar lichidul rezidual o substanță macromoleculară, sensibilă la căldură. Componentele macromoleculare, enzimele propriu-zise, sînt proteine și ca atare suferă denaturare la încălzire. Substanțele termostabile, dializabile, ce constituie complementul activ al enzimelor, au fost anumite *coenzime*. Multe coenzime, între care și acelea ce iau parte la fermentația alcoolică, au fost izolate și structura lor a fost stabilită prin sinteză.

Coenzimele participă la reacție ca acceptori sau donori de atomi sau grupe. Ele nu prezintă specificitate, în timp ce enzimele cu care colaborează sînt de obicei strict specifice față de substraturile lor. Așa de exemplu, coenzima numită *codehidrază I* provoacă dehidrogenarea etanolului, a acizilor lactic, β-hidroxibutiric și malic, a glucozei, a acidului L-glutamic, precum și a altor alcooli, aldehide sau amine, dar în fiecare din aceste reacții este necesară prezența unei enzime specific adaptată substratului; acestea se numesc: *dehidrogenaza alcoolului*, *dehidrogenaza lactică*, *dehidrogenaza malică* etc.

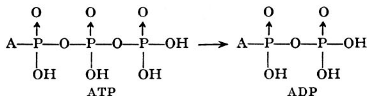
Atît enzimele cît și coenzimele sînt conținute în concentrații mici în celulele vii și în sucurile extrase din acestea, dar ele se regenerează necontenit. Majoritatea enzimelor implicate în fermentația alcoolică au fost izolate în stare pură și multe în stare cristalizată.

4. Vom descrie acum principalele reacții ce au loc în cursul fermentației alcoolice, după lucrările lui Embden, Neuberg, Meyerhof, Parnas, Needham, ale soților Cori și ale altora. Lucrări similare au fost efectuate paralel și în domeniul mult asemănător al glicolizei din mușchi, rezultatele ambelor cercetări completîndu-se reciproc.

a. Formarea monozaharidelor fosforilate. Din soluții de glucoză în fermentație, cărora li s-a adăugat un fosfat anorganic, au fosi izolați unii *esteri ai acidului fosforic*. Lucrîndu-se cu enzime pure s-a stabilit că întîi se formează 6-fosfat de D-glucopiranoză (esterul lui Robison, I); acesta trece în 6-fosfatul de D-fructofuranoză (esterul lui Neuberg, II), care se transformă în 1,6-difosfatul de D-fructofuranoză (esterul Harden și Young, III):

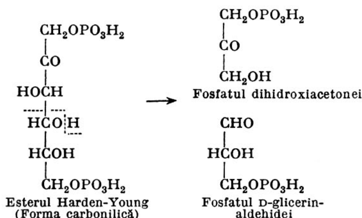


În reacţia 1, funcţia de coenzimă este îndeplinită de *acidul adenosin-trifosforic* (simbol ATP), care poate fi reprezentat prin următoarea formulă simplificată (în care A este restul de adenosină; v. acolo):

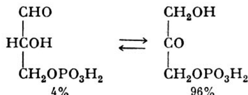


În reacţia 1 se produce transferul unui rest de fosfat de la acidul adenosin-trifosforic la D-glucoză şi ia naştere acidul adenosin-difosforic (ADP). Reacţia aceasta este catalizată de enzima *hexokinază*. Reacţia 2 este catalizată de *oxo-izomerază*. În reacţia 3 are loc transferul unui rest de fosfat, de la o a doua moleculă de ATP la compusul II, sub acţiunea enzimei *fosfo-hexokinază*.

b. Decondensarea aldolică. 1,6-Difosfatul de fructofuranoză este punctul de plecare al fermentaţiei propriu-zise. Această substanţă suferă, sub acţiunea enzimei *aldolază*, o rupere a moleculei prin care se formează esterii fosforici ai celor două trioze: *fosfatul* D-*glicerinaldehidei* şi *fosfatul dihidroxiacetonei*:



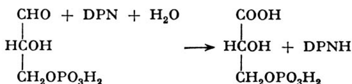
Pentru continuarea procesului este important numai fosfatul glicerinaldehidei. Izomerul lui, fosfatul dihidroxiacetonei, nu este însă pierdut căci în soluţie există o enzimă, *izomeraza fosfaţilor de trioze*, care produce o epimerizare:



Amîndouă aceste substanţe pot fi izolate, cînd se lucrează în anumite condiţii.

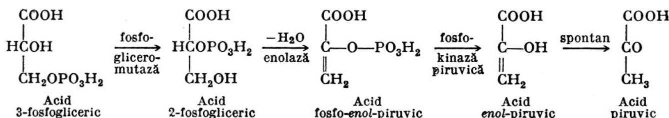
c. Formarea acidului D-*fosfogliceric.* În stadiul următor al fermentaţiei, fosfatul glicerinaldehidei este oxidat la *acidul* D-3-*fosfogliceric*. Reacţia

aceasta este catalizată de *dehidrogenaza fosfatului de trioză*, o enzimă care necesită *codehidrază I*. Această coenzimă extrage doi atomi de hidrogen din aldehidă și trece în *hidrocodehidrază I*[1]:



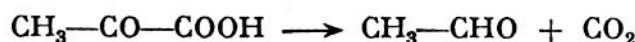
Mersul mai complicat al acestui proces este descris mai departe (p. 255).

d. Formarea acidului piruvic. În continuare acidul 3-fosfogliceric suferă o serie de transformări, trecînd în acid piruvic:



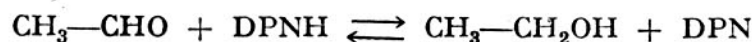
Stadiul penultim al acestui proces, defosforilarea acidului fosfo-*enol*-piruvic, are loc prin intervenția (alături de fosfokinaza piruvică) a acidului adenosin-difosforic, care trece în acid adenosin-trifosforic. Se regenerează astfel cele două molecule de ATP consumate la sinteza esterului Ha den-Young.

e. Formarea etanolului. În toate succesiunea de reacții de pînă acum, *acidul piruvic* este cel dintîi intermediar nefosforilat. Acest compus suferă o decarboxilare sub influența enzimei *carboxilază*, care acționează în prezența *cocarboxilazei* (un pirofosfat al vitaminei B_1 sau tiamina; v. acolo), transformîndu-se în *acetaldehidă:*



$$CH_3—CO—COOH \longrightarrow CH_3—CHO + CO_2$$

Bioxidul de carbon se degajă liber în fermentația alcoolică, iar acetaldehida este hidrogenată la alcool prin hidrogen cedat de hidrocodehidrază I, care lucrează în colaborare cu *dehidrogenaza alcoolului:*

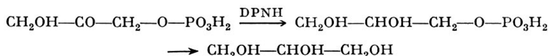


$$CH_3—CHO + DPNH \rightleftarrows CH_3—CH_2OH + DPN$$

În această reacție se regenerează deci codehidraza I în stare oxidată, așa cum ea este necesară unei faze anterioare a procesului.

[1] Codehidraza I este o difosfopiridin-dinucleotidă (v. acolo) și se notează de obicei cu simbolul DPN, iar forma hidrogenată cu DPNH. Despre modul cum este fixat hidrogenul de codehidrază și apoi cedat unor acceptori potriviți, v. cap. „Acizi nucleici. Coenzime nucleotidice".

f. Procese colaterale și produși secundari. Alături de etanol se formează întotdeauna, în fermentația alcoolică, mici cantități (2—3%) de glicerină. Acestea iau naștere mai ales la începutul procesului, cînd nu există încă acetaldehidă în concentrație suficientă pentru a accepta tot hidrogenul hidrocodehidrazei. În acest stadiu funcționează ca acceptor de hidrogen fosfatul dihidroxiacetonei, care trece astfel în *acid glicerinfosforic* și apoi în glicerină:



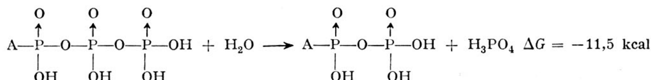
$$CH_2OH{-}CO{-}CH_2{-}O{-}PO_3H_2 \xrightarrow{DPNH} CH_2OH{-}CHOH{-}CH_2{-}O{-}PO_3H_2$$
$$\longrightarrow CH_2OH{-}CHOH{-}CH_2OH$$

Dacă se adaugă sulfit de sodiu în soluția de zahăr supusă fermentației, acetaldehida este blocată sub formă de combinație bisulfitică și întregul proces final al fermentației este dirijat în sensul ecuației de mai sus. În aceste condiții nu se mai formează deci alcool, ci dintr-un mol de glucoză iau naștere un mol de glicerină, un mol de CO_2 și un mol acetaldehidă (sub formă de combinație bisulfitică).

g. Bilanțul materialelor și al energiei. Conform reacțiilor de mai sus, dintr-o moleculă de glucoză se formează două molecule de etanol și două molecule de bioxid de carbon. Aproximativ 96% din glucoza fermentată reacționează după această schemă.

Deosebit de important este bilanțul resturilor de fosfat. După cum s-a arătat, 1,6-difosfatul de fructoză se formează prin contribuția succesivă a două molecule de acid adenosin-trifosforic, care cedează fiecare cîte un rest de fosfat moleculei de hexoză (o esterificare directă a acesteia cu ioni de fosfat anorganic nefiind posibilă).

Acidul adenosin-trifosforic poate transfera altor molecule resturi de fosfat, datorită caracterului energetic cu totul deosebit al legăturii dintre grupa PO_3H_2 marginală și restul moleculei. Entalpia liberă de reacție, la hidroliza acidului adenosin-trifosforic, are o valoare negativă excepțional de mare:



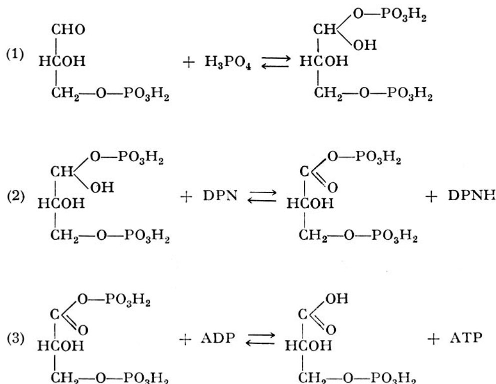
$$A{-}\underset{OH}{\overset{O\uparrow}{P}}{-}O{-}\underset{OH}{\overset{O\uparrow}{P}}{-}O{-}\underset{OH}{\overset{O\uparrow}{P}}{-}OH + H_2O \longrightarrow A{-}\underset{OH}{\overset{O\uparrow}{P}}{-}O{-}\underset{OH}{\overset{O\uparrow}{P}}{-}OH + H_3PO_4 \quad \Delta G = -11{,}5 \text{ kcal}$$

Reacțiile de hidroliză ale altor esteri de acid fosforic decurg cu degajare de energie mult mai mică, de exemplu hidroliza 1-fosfatului de glicerină —2,2 kcal, a 6-fosfatului de D-glucoză —3,0 kcal, a 6-fosfatului de fructoză — 3,5 kcal, a 1-fosfatului de D-glucoză —4,7 kcal etc. Se disting astfel *legături de fosfat bogate în energie* și *legături de fosfat sărace în energie.*

Acidul adenosin-trifosforic joacă un rol esențial în schimbările energetice din toate țesuturile vii. Sintezele fosfaților ce apar ca intermediari în fermentații sînt reacții consumatoare de entalpie liberă (*reacții endoergice*; $\Delta G > 0$); ele sînt posibile grație energiei ce se liberează la desfacerea legăturii bogate în energie a acidului adenosin-trifosforic. Astfel la formarea 6-fosfatului de D-glucoză prin transferul unui rest de fosfat de la ATP se consumă, după cum s-a arătat mai sus, 3 kcal, dar se liberează 11,5 kcal; reacția este deci *exoergică*, în ansamblul ei, cu diferența de 8,5 kcal, care se disipează sub formă de căldură.

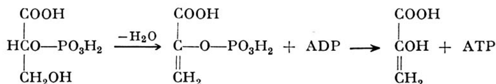
Cunoscîndu-se rolul esențial al acidului adenosin-trifosforic, se pune firește întrebarea de unde provine ATP, care este necesar în cantități mari, dar este conținut în celulele drojdiei numai în concentrație mică. Este evident că ATP se regenerează necontenit. Problema s-a lămurit prin cercetarea detaliată a uneia din reacțiile intermediare, anume a oxidării fosfatului de glicerinaldehidă, la acidul fosfogliceric. Reacția aceasta decurge în realitate în trei stadii

consecutive, dintre care primul constă în adiția unui rest de fosfat anorganic la grupa aldehidică:



În cel de-al doilea stadiu (reacția puternic exoergică de transfer de hidrogen de la substrat la codehidrază), o parte din energia degajată rămîne înmagazinată în molecula acidului 1,3-difosfogliceric, sub forma unei legături de fosfat foarte bogată în energie ($\Delta G = -16{,}2$ kcal) Prin aceasta devine posibil transferul restului de fosfat, în stadiul al treilea al reacției, și regenerarea unei molecule de ATP.

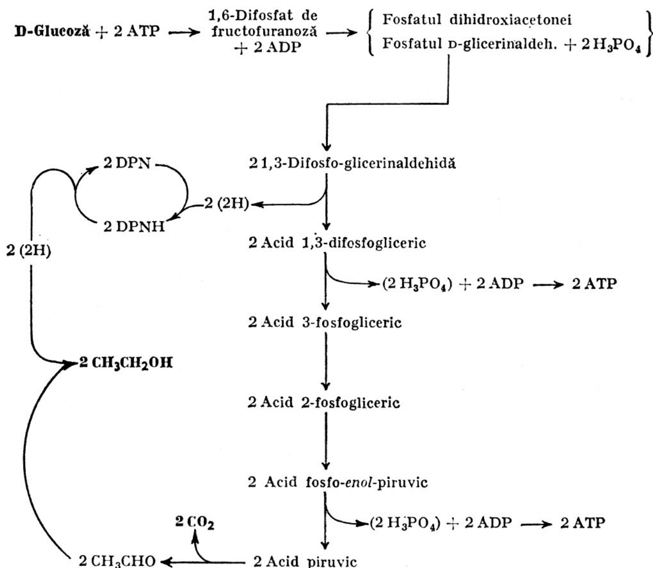
O a doua legătură de fosfat, bogată în energie, se creează la deshidratarea acidului 2-fosfogliceric, sub influența enolazei. Energia acestei reacții rămîne în parte înmagazinată în acidul fosfo-*enol*-piruvic (—15,9 kcal). Energia acestei legături este suficientă pentru ca, la trecerea acidului fosfo-*enol*-piruvic, în acid piruvic, restul de fosfat să poată fi transferat unei molecule de acid adenosin-difosforic:



Făcînd bilanțul, constatăm că la fermentația alcoolică a unui mol de glucoză se consumă doi moli, dar se sintetizează patru moli de ATP. Excedentul de doi moli ATP rămîn la dispoziția celulelor drojdiei pentru îndeplinirea funcțiunilor lor vitale: sinteze de alte substanțe prin reacții endoergice, creștere, înmulțire etc. Acești doi moli de ATP conțin înmagazinată o energie de 23 kcal, utilizabilă în procese consumatoare de entalpie liberă.

În schema rezumativă de mai jos se pot urmări principalele transformări ale substratului și ale coenzimelor, în cursul fermentației alcoolice:

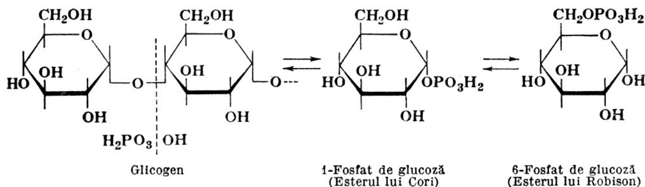
Fermentația alcoolică



Degradarea anaerobă a hidraților de carbon („glicoliza") în mușchi și în alte țesuturi. 1. Procesul acesta se deosebește de fermentația alcoolică, în primul rînd prin faptul că mușchiul și celelalte țesuturi animale nu pot utiliza direct glucoză (sau alte monozaharide) în metabolismul lor, ci numai o polizaharidă a glucozei, *glicogenul* (v. acolo).

2. Glicoliza din mușchi începe prin detașarea unui rest de glucoză de la o margine a macromoleculei de glicogen sub acțiunea *fosforilazei din mușchi*

și a fosfatului anorganic. Restul de glucoză este astfel transformat în 1-*fosfat de glucoză* (esterul lui Cori):

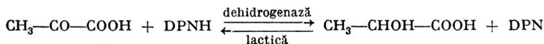


Glicogen

1-Fosfat de glucoză (Esterul lui Cori)

6-Fosfat de glucoză (Esterul lui Robison)

Sub acțiunea unei enzime, *fosfo-glucomutaza*, 1-fosfatul este apoi izomerizat în 6-*fosfat de glucoză*, care suferă în continuare aceleași transformări ca în fermentația alcoolică dînd pînă la urmă acid piruvic. Aici drumurile se despart, fiindcă țesuturile animale nu conțin carboxilază. Țesuturile animale conțin însă cocarboxilază, care reacționează cu acidul piruvic în colaborare cu alte enzime; reacția se continuă deci în mod diferit de aceea provocată de enzimele din drojdie (v. mai departe p. 258). Cum nu se formează acetaldehidă, rolul de acceptor pentru hidrogenul hidrocodehidrazei îl poate prelua acidul piruvic, care este transformat în acid lactic:



$$CH_3—CO—COOH + DPNH \underset{\text{lactică}}{\overset{\text{dehidrogenază}}{\rightleftarrows}} CH_3—CHOH—COOH + DPN$$

Acidul lactic „din mușchi", care se formează astfel, este *acidul* L(+)-*lactic* (v. p. 107).

3. Bilanțul general al procesului poate fi astfel redat: dintr-un rest de glucoză, desprins de la marginea macromoleculei de glicogen, se formează două molecule de acid lactic (v. și p. 106):



$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\ CH_3—CHOH—COOH$$

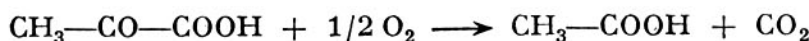
Codehidraza I este succesiv redusă și apoi oxidată, la fel ca în fermentație.

Se sintetizează în total patru molecule de ATP, ca în fermentație, dar se consumă numai una (fiindcă formarea 1-fosfatului de glucoză, pornind de la glicogenul, bogat în energie, utilizează acid fosforic anorganic); cîștigul net, la trecerea unui rest de glucoză în două molecule de acid lactic, este deci de trei molecule ATP. În aceste trei molecule de ATP, rămîne înmagazinată o energie de 34,5 kcal, care servește organismului pentru funcțiunile sale vitale, între altele pentru producere de lucru muscular (despre acest proces, v. „Acidul adenosintrifosforic").

4. Acidul lactic, format în mușchii mamiferelor, este transportat pe calea sîngelui în ficat, unde este retransformat în glicogen, prin parcurgerea tuturor reacțiilor glicolizei în sens invers și firește cu un consum corespunzător de ATP (Cori). La broască această *resinteză a glicogenului* se produce chiar în mușchi și anume circa 20% din acidul lactic se oxidează complet la CO_2 și H_2O, furnizînd energia necesară pentru resinteza glicogenului din restul de circa 80% (Meyerhof). Important este faptul că toate reacțiile glicolizei sînt reversibile, dar resinteza endoergică necesită un consum de ATP, care trebuie furnizat de procese exoergice.

Degradarea oxidativă a hidraților de carbon. 1. S-a arătat mai sus că glicoliza din mușchi și din alte țesuturi animale urmează un drum similar cu al fermentației alcoolice, pînă la stadiul acidului piruvic. În absența oxigenului, acidul piruvic, singurul acceptor posibil pentru hidrogenul hidrocodehidrazei I, trece în acid lactic regenerîndu-se codehidraza I. Modul acesta de reacție constituie însă numai o resursă excepțională a organismului atunci cînd, în urma unui efort prelungit, mușchiul nu mai este alimentat cu oxigen suficient, dar mai dispune de rezerve de glicogen. În prezența oxigenului, hidrocodehidraza I (DPNH) transferă hidrogenul său oxigenului, servindu-se pentru aceasta de sistemul enzimelor și coenzimelor de respirație: diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (despre mecanismul oxidării hidrogenului v. cap. „Enzime și reacții enzimatice"). În prezența oxigenului, acidul piruvic este oxidat complet la CO_2 și H_2O. Acest proces este mai avantajos, din punct de vedere energetic, decît formarea de acid lactic.

2. O reacție biologică, frecventă, a acidului piruvic este *decarboxilarea oxidativă* (pe care o dau și alți α-ceto-acizi):

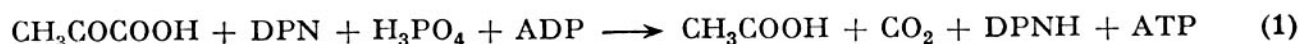


$$CH_3—CO—COOH + 1/2\,O_2 \longrightarrow CH_3—COOH + CO_2$$

Întocmai ca și decarboxilarea simplă (anaerobă; v. p. 253), această reacție necesită cocarboxilază (pirofosfat de tiamină sau vitamină B_1), dar în colaborare cu altă enzimă, *oxidaza piruvică.* Pe de altă parte, decarboxilarea oxidativă mai necesită un întreg sistem de alte coenzime și enzime, așa că formularea de mai sus redă numai stoechiometria reacției.

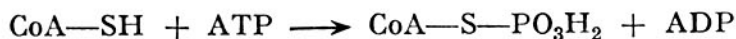
Decarboxilarea oxidativă are loc numai dacă este de față *coenzima acetilării*, numită *coenzima A*, codehidraza I și hidroderivatul ei (DPN-DPNH), sistemul acizilor adenosin-difosforic și -trifosforic (ADP-ATP) și fosfat anorganic.

O formulare mai completă a reacției de decarboxilare oxidativă a acidului piruvic este:

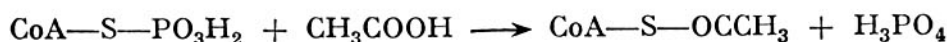


$$CH_3COCOOH + DPN + H_3PO_4 + ADP \longrightarrow CH_3COOH + CO_2 + DPNH + ATP \quad (1)$$

Mai în amănunt, reacția se petrece astfel. Coenzima A, care conține o grupă SH (simbol CoA—SH), este coenzima unui mare număr de reacții la care participă grupe acetil. Coenzima A intervine de exemplu în sintezele și degradările biochimice ale grăsimilor (v. vol. I; v. și vol. II, „Coenzima A"). Un intermediar esențial în decarboxilarea oxidativă este *acetil-coenzima A*, care conține o grupă acetil legată de sulf (simbol $CoA—S—OCCH_3$). Coenzima A nu reacționează direct cu ionul acetat, fiindcă grupa acetil este legată în acetil-coenzima A printr-o legătură bogată în energie. Coenzima A se combină însă cu ionul acetat în prezență de acid adenosin-trifosforic. Procesul decurge în două etape:



$$CoA—SH + ATP \longrightarrow CoA—S—PO_3H_2 + ADP$$



$$CoA—S—PO_3H_2 + CH_3COOH \longrightarrow CoA—S—OCCH_3 + H_3PO_4$$

Acetil-coenzima A se formează și din acid piruvic, la decarboxilarea acestuia în țesuturile animale. În acest caz nu este nevoie de ATP, dar la reacție participă codehidraza I:



$$CH_3COCOOH + CoA—SH + DPN \longrightarrow CoA—S—OCCH_3 + CO_2 + DPNH \quad (2)$$

Acetil-coenzima A formată astfel pune în libertate acetat, folosind totodată energia înmagazinată în legătura ei pentru a sintetiza acid adenosin-trifosforic:



$$CoA—S—OCCH_3 + H_3PO_4 \rightleftarrows CH_3COOH + CoA—S—PO_3H_2 \quad (3)$$



$$CoA—S—PO_3H_2 + ADP \rightleftarrows CoA—SH + ATP \quad (4)$$

Însumînd ecuațiile 2, 3 și 4, obținem ecuația globală 1. Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic este deci un proces complex, în care se cîștigă energie sub formă de ATP și DPNH.

3. O a doua reacție esențială a acidului piruvic în țesuturile vii este *reacția de carboxilare*, ducînd la acidul oxalilacetic (v. p. 80):



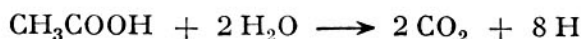
$$HOOC—CO—CH_3 + CO_2 \longrightarrow HOOC—CO—CH_2—COOH$$

Producerea acestei reacții în bacterii și în ficatul mamiferelor a fost dovedită prin folosirea de $^{14}CO_2$.

4. *Ciclul acidului citric.* Între acidul oxalilacetic și acetil-coenzima A are loc o reacție de condensare la care participă grupa CH_3 a acetilului și în care se formează *acid citric.* Acesta suferă o succesiune de degradări cunoscute sub numele de *ciclul acidului citric* (Krebs) (v. schema p. 260).

Acizii citric, α-cetoglutaric, fumaric și malic sînt componente normale ale tuturor celulelor vii. Oxidarea finală a hidraților de carbon, în toate celulele vii, decurge prin acest mecanism, care este, prin urmare, un proces de mare importanță biologică și de răspîndire universală. Din schema alăturată se vede că unii din intermediarii ciclului lui Krebs sînt transformabili în grăsimi și în amino-acizi sau se formează din amino-acizi naturali, ca alanina, acidul asparagic și acidul glutamic (v. cap. „Amino-acizi").

Din schemă se mai vede că în succesiunea de reacții care începe cu acidul citric și se termină cu acidul oxalilacetic, se elimină $2\,CO_2$ și $8\,H$; totodată se consumă $2\,H_2O$. Reacția globală a ciclului este deci:



$$CH_3COOH + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,CO_2 + 8\,H$$

5. Bioxidul de carbon astfel format este cel ce apare în respirație (alături de cel provenit din acidul piruvic prin decarboxilare oxidativă).

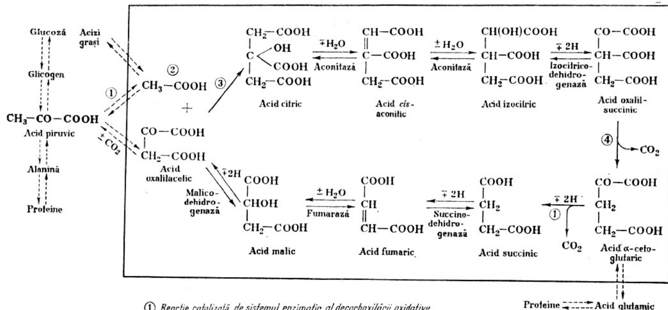
Cei opt atomi de hidrogen sînt fixați de codehidraza I și cedați apoi de aceasta sistemului enzimatic al respirației, compus din diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (v. cap. „Enzime și reacții enzimatice"). Transferul a doi atomi de hidrogen, către $1/2\,O_2$, prin intermediul acestui sistem enzimatic, este însoțit de o liberare de circa 52 kcal. Această energie este suficientă pentru a sintetiza patru legături de fosfat bogate în energie (de cîte 11,5 kcal). În ciclul acidului citric, cuplat cu oxidarea hidrogenului degajat, se produc deci 16 legături bogate în energie, după cum se constată și din examinarea separată a diferitelor stadii ale procesului. Cum dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, urmează că ciclul acidului citric (începînd de la acidul piruvic) dă naștere la 32 legături bogate în energie. Pe de altă parte, prima fază a procesului, în condiții oxidative:



$$C_6H_{12}O_6 + O_2 \longrightarrow 2\,CH_3—CO—COOH + 2\,H_2O$$

mai dă alte opt legături bogate în energie. Întregul proces de oxidare a unei molecule de glucoză (sub formă de glicogen) dă deci naștere la 40 legături bogate în energie, cu un conținut de

Ciclul acidului citric şi relaţiile cu metabolismele grăsimilor şi proteinelor



① Reacţie catalizată de sistemul enzimatic al decarboxilării oxidative.
② Sub formă de acetil-coenzimă A.
③ Reacţie catalizată de „enzima de condensare".
④ Reacţie catalizată de decarboxilaza oxalo-succinică, în prezenţă de ioni Mn^{2+}

460 kcal, utilizabile pentru sinteze. În procesul oxidativ se produce deci incomparabil mai multă energie decît în procesul anaerob.

Prin arderea completă a glucozei, în bomba calorimetrică, se degajă o căldură ($-\Delta H$) de 674 kcal/mol. Variația entropiei ($T\Delta S$ din ecuația: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) este de circa 12 kcal, așa că descreșterea totală a entalpiei libere ($-\Delta G$) este de 686 kcal. Dintre acestea se pot deci recupera, în oxidarea biochimică a glucozei, circa 67%, într-o formă utilizabilă pentru a produce un lucru mecanic sau sinteze chimice endoergice. Acest randament energetic întrece mult pe acela al celor mai bune motoare termice construite pînă astăzi. Funcția ciclului acidului citric este deci producția de energie, pe lîngă furnizarea de intermediari pentru sinteze de aminoacizi și de acizi grași.

Procese biochimice aplicate industrial. Multe microorganisme, cum sînt bacteriile de acid acetic și mucegaiurile (aspergilaceele și mucoraceele), produc degradări ale hidraților de carbon, printre care unele au importante aplicații tehnice. În toate aceste reacții, degradarea inițială a hexozei, pînă la acidul piruvic, decurge de obicei după aceeași schemă ca în fermentația alcoolică sau în mușchiul animalelor superioare; deosebirile apar în etapele ulterioare.

a. Fermentația butirică, produsă de Bacillus butylicus, în care zaharul este transformat în alcool *n*-butilic și acid *n*-butiric, alături de alcool etilic, acizii formic, acetic și lactic și CO_2. Un mecanism posibil al reacției este: hexoză → acid piruvic → acetaldehidă + CO_2 → aldol → aldehidă crotonică → aldehidă butirică → alcool butilic + acid butiric.

b. Fermentația acetonică-butirică, produsă de Clostridium acetobutylicum, care duce la un amestec echimolecular de alcool butilic și acetonă. Ambele aceste procedee se aplică industrial.

c. Fermentația citrică, produsă de citromicete, de penicilii și de aspergilacee (v. p. 113), decurge după schema indicată mai sus, prin condensarea acidului oxalilacetic cu acidul acetic sau cu acidul piruvic. Procesul se oprește însă la faza acidului citric, fără a continua pînă la acidul succinic.

d. Fermentația lactică (v. p. 106) decurge probabil după un mecanism analog celui descris mai sus pentru glicoliza din mușchi. Se formează însă acidul (±)-lactic și nu acidul L(+)-lactic, ca în mușchi.

e. Oxidări simple, fără ruperea catenei de carbon, produc multe bacterii. Vom menționa oxidarea alcoolului la *acid acetic,* peste faza acetaldehidei, cu Bacillus aceti, și oxidarea D-glucozei la *acidul* D-*gluconic,* cu Bacillus aceti, B. xilinum și cu mucegaiuri.

Prin diferite procese fermentative au mai fost obținuți următorii produși, dintre care unii pe scară industrială: acid propionic, acidul itaconic, acid α-cetoglutaric, acid 2-ceto-gluconic și 2,3-butanolonă împreună cu 2,3-butandiol (p. 202). Antibiotice importante, cum sînt penicilina, streptomicina, aureomicina etc., se obțin de asemenea prin procese biochimice, cu participarea unor microorganisme.

Sinteze totale (chimice) ale monozaharidelor. 1. Formaldehida în soluție apoasă tratată cu apă de var trece în zaharuri reducătoare dulci, necristalizabile, numite „formoză“, „metoză“ etc. (Butlerov, 1861; Loew, 1861). În aceste amestecuri complexe s-a putut dovedi prezența glicolaldehidei, a unor tetroze și a unor hexoze. Prima se formează printr-o reacție de tipul condensării benzoinice:

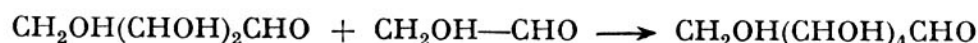


$$CH_2{=}O + CH_2{=}O \longrightarrow CH_2OH{-}CH{=}O$$

Tetrozele și hexozele (racemice) iau naștere probabil prin condensări aldolice ale glicolaldehidei:



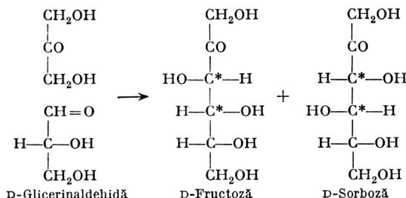
$$CH_2OH{-}CHO + CH_2OH{-}CHO \longrightarrow CH_2OH{-}CHOH{-}CHOH{-}CHO$$



$$CH_2OH(CHOH)_2CHO + CH_2OH{-}CHO \longrightarrow CH_2OH(CHOH)_4CHO$$

Un amestec complex asemănător se obține prin condensarea glicerinaldehidei racemice cu hidroxid de calciu.

2. La autocondensarea D-glicerinaldehidei optic active pure, cu hidroxid de bariu, se produce întîi epimerizare în dihidroxiacetonă, apoi condensare de tip aldolic (H.O.L. Fischer, 1936):

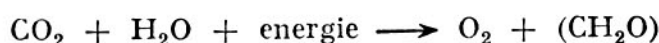


În această reacție se creează doi atomi asimetrici noi (*) și deci ar putea rezulta patru izomeri sterici. În realitate se obțin numai D-fructoza și D-sorboza (în părți egale). În aceste monozaharide, grupele HO de la atomii asimetrici noi formați ocupă poziții *trans*, în ciclul monozaharidelor respective.

Fotosinteza hidraților de carbon in plante. Asimilația bioxidului de carbon de către plantele verzi, sub influența luminii, este singura reacție din natură în care iau naștere substanțe organice din material anorganic. Ea este prin urmare izvorul întregii materii organice de pe glob.

Produsul principal al fotosintezei este o polizaharidă compusă din D-glucoză, *amidonul*, dar s-a observat în frunzele verzi și formarea de grăsimi și de proteine. Aceste substanțe importante pentru fiziologia plantei provin din intermediari comuni, prin succesiuni complicate de reacții, în mare parte enzimatice.

Potrivit unei vechi teorii (A. Baeyer, 1870), produsul primar al asimilației bioxidului de carbon în plante ar fi formaldehida, prin a cărei polimerizare s-ar forma apoi glucoză și, din aceasta, amidon. În urma cercetărilor noi, se știe că formaldehida nu apare ca intermediar în fotosinteză. Nu există nici o analogie între sintezele chimice descrise mai sus și fotosinteza din plante. Aceasta din urmă poate fi reprezentată prin următoarea ecuație stoechiometrică:



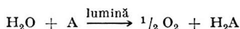
$$CO_2 + H_2O + \text{energie} \longrightarrow O_2 + (CH_2O)$$

în care însă (CH_2O) nu reprezintă formaldehida, ci un hidrat de carbon ipotetic simplu.

Sinteza unui hidrat de carbon din bioxid de carbon și apă este o reacție endoergică. Energia necesară este furnizată de lumină. Energia ce se eliberează la arderea completă a unui mol de glucoză este de 686 kcal. Considerînd D-glucoza, $C_6H_{12}O_6$, ca produsul asimilației clorofiliene, energia necesară pentru asimilarea unui mol de bioxid de carbon ar fi de $686/6 = 114{,}3$ kcal.

Fotosinteza decurge prin intermediul pigmenților din frunzele verzi. Aceștia conțin clorofila *a* (albastră-verde), clorofila *b* (galbenă-verde) (v. cap. „Pirolul“) și carotinoide, anume carotine (portocalii) și xantofile (galbene). Sistemul acesta de pigmenți este conținut în cloroplaste, niște corpuscule de formă alungită din celulele frunzelor verzi. Energia luminoasă absorbită de un pigment poate fi transmisă altui pigment din cloroplastă. Cînd se luminează cloroplaste cu o lungime de undă ce este absorbită numai de clorofila *b*, lumina emisă (prin fluorescență) conține și lungimi de undă caracteristice ale clorofilei *a*, iar fluorescența clorofilei *b* este micșorată. Ceilalți pigmenți din celulă pot transmite, în mod similar, energia absorbită clorofilei *a*. Prin acest mecanism se lărgește regiunea spectrală utilizabilă în fotosinteză. Clorofila *a* transmite apoi energia radiantă absorbită, sistemului chimic.

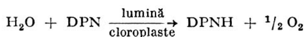
Încercările de a efectua o fotosinteză cu clorofilă pură au eșuat, în schimb au reușit fotosinteze *in vitro* cu cloroplaste izolate din celule și chiar cu fragmente de cloroplaste (granule). Cloroplastele suspendate în apă și expuse luminii nu reduc bioxidul de carbon, ci numai substanțe mai ușor reductibile, cum sînt ionul feric, chinona și unii coloranți; se degajă totodată o cantitate echivalentă de oxigen. Folosindu-se apă marcată cu ^{18}O s-a dovedit că oxigenul degajat provine din apă. Reacția este o *descompunere fotochimică a apei*, avînd loc numai în prezența unui acceptor (A) pentru atomii de hidrogen formați (R. Hill, 1937):



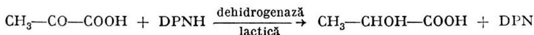
$$H_2O + A \xrightarrow{\text{lumină}} {}^1/_2\,O_2 + H_2A$$

Pigmenții din cloroplaste servesc ca transmițători de energie sau *sensibilizatori fotochimici* pentru a realiza descompunerea endoergică a apei.

Pentru ca să aibă loc o sinteză este necesar să ia parte la reacție o codehidrază (I sau II[1]), ca acceptor de hidrogen. Hidrocodehidraza cedează apoi hidrogenul unei alte substanțe, de exemplu acidului piruvic (S. Ochoa, 1951):

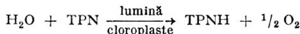


$$H_2O + DPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} DPNH + {}^1/_2\,O_2$$

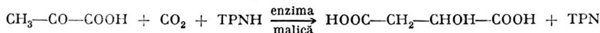


$$CH_3—CO—COOH + DPNH \xrightarrow[\text{lactică}]{\text{dehidrogenază}} CH_3—CHOH—COOH + DPN$$

Acidul piruvic suferă și o *carboxilare hidrogenantă* fotochimică, dînd acid malic:



$$H_2O + TPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} TPNH + {}^1/_2\,O_2$$



$$CH_3—CO—COOH + CO_2 + TPNH \xrightarrow[\text{malică}]{\text{enzima}} HOOC—CH_2—CHOH—COOH + TPN$$

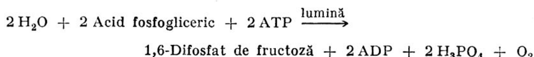
Din aceste ecuații se înțelege pentru ce clorofila singură este inactivă, în timp ce cloroplastele, care conțin pe lîngă sensibilizatorii fotochimici și sistemul enzimatic al dehidrogenazelor, pot efectua reacții de reducere complexe.

---

[1] Codehidraza II este o trifosfopiridin-dinucleotidă (v. acolo) și se notează de obicei cu simbolul TPN, iar forma hidrogenată cu TPNH.

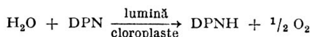
19 — Chimia organică vol. II — c. 1424

S-a realizat *in vitro* sinteza unei hexoze, din acid fosfogliceric cu sistemul cloroplaste-codehidrază II (Ochoa, 1952). Pentru efectuarea acestei sinteze nu este suficientă prezența hidrogenului sub un potențial chimic ridicat (în formă de TPNH, format fotochimic), ci mai este necesară și energia din două legături bogate în energie ale acidului adenosin-trifosforic:



$$2\,H_2O + 2\text{ Acid fosfogliceric} + 2\,ATP \xrightarrow{\text{lumină}} \text{1,6-Difosfat de fructoză} + 2\,ADP + 2\,H_3PO_4 + O_2$$

Acidul adenosin-trifosforic se regenerează în cursul fotosintezei, printr-o reacție de oxidare (respirație), decurgînd paralel cu reducerile. Prin aceasta se pierde aproximativ 2/3 din hidrogenul legat ca hidrocodehidrază (DPNH) în cursul reacției fotochimice, dar în schimb se creează, printr-o reacție la întuneric, două legături de fosfat bogate în energie, ce servesc în sinteze ulterioare. Reacția de formare a acidului adenosin-trifosforic are loc numai în prezența unor enzime conținute în mitochondriile celulelor din frunzele verzi. Prin incubarea de cloroplaste, mitochondrii, DPN, fosfat anorganic și ADP s-a realizat o sinteză fotochimică de ATP (Ochoa):



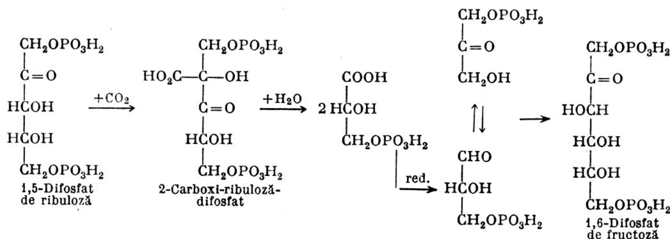
$$H_2O + DPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} DPNH + {}^1/_2\,O_2$$



$$DPNH + {}^1/_2\,O_2 + 3\,H_3PO_4 + 3\,ADP \xrightarrow{\text{mitochondrii}} DPN + H_2O + 3\,ATP$$

Un terci de frunze de spanac poate cataliza, la întuneric, transformarea bioxidului de carbon în hidrați de carbon, dacă sînt de față acid adenosin-trifosforic, fosfat de riboză și hidrocodehidrază (E. Racker, 1955). *Rolul luminii este deci de a produce hidrocodehidrază, care servește pe de o parte pentru hidrogenări, pe de alta pentru a produce acid adenosin-trifosforic.*

Intermediarii fotosintezei au fost descoperiți prin folosirea de bioxid de carbon marcat $^{14}CO_2$ în experiențe de asimilație ale unor alge verzi. S-a cercetat repartiția carbonului radioactiv în produșii de reacție (M. Calvin, 1947—1956). Stadiul principal al sintezei este carboxilarea difosfatului de ribuloză (o cetopentoză), catalizată de carboxidismutază și ducînd la un acid β-cetonic ramificat, *2-carboxi-3-cetopentoză-difosfat*. Acesta se rupe hidrolitic în două molecule de acid fosfo-D-gliceric, un intermediar binecunoscut al fermentației și al glicolizei. Compusul acesta suferă acum transformări în sens invers celor urmate în fermentație și glicoliză, ajungînd la 1,6-difosfatul de fructoză. Procesele acestea puternic endoergice (în special reducerea grupei carboxil la aldehidă) necesită hidrogen provenit din descompunerea fotochimică a apei, codehidrază II și acid adenosin-trifosforic.



1,6-Difosfatul de fructoză este utilizat, în parte, pentru sinteze de hidraţi de carbon, proteine şi grăsimi, în parte dă naştere unor mono- şi difosfaţi de monozaharide, care se transformă reciproc prin echilibre enzimatice rapide, constituind laolaltă *ciclul staţionar al fotosintezei* (reprezentat, în formă puţin simplificată, în schema de mai jos; $P = PO_3H_2$). Unul din termenii acestui proces ciclic este *difosfatul de ribuloză*, al cărui rol a fost precizat mai sus; un altul este *difosfatul de sedoheptuloză*. Toţi aceşti difosfaţi de aldoze

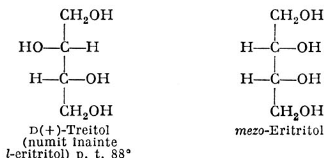
Schema fotosintezei

şi cetoze se condensează şi se decondensează aldolic, prin echilibre de felul: $C_7 + C_3 = 2C_5$ sau $C_3 + C_6 = C_4 + C_5$ (v. schema). Forţa motoare a ciclului staţionar este potenţialul chimic ridicat al hidrogenului produs fotochimic. O parte din enzime şi coenzime (anume codehidrazele, acidul adenosin-trifosforic, aldolaza etc.) sînt aceleaşi ca în glicoliză.

B. COMPUŞI ÎNRUDIŢI CU MONOZAHARIDELE

Tetritoli, pentitoli şi hexitoli. Din cauza înrudirii lor stereochimice cu monozaharidele, este locul să fie descrişi aici poliolii ce rezultă din acestea prin reducere, menţionaţi în mod sumar şi în vol. I.

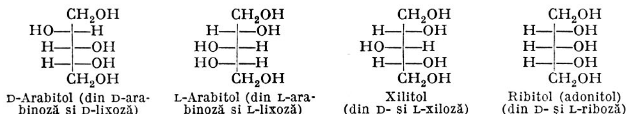
Tetritolii pot exista în trei forme stereoizomere: o pereche de enantiomeri şi o formă *mezo*, inactivă prin compensaţie intermoleculară (doi atomi asimetrici cu structură identică, la fel ca la acizii tartrici). Cei doi tetritoli optic activi, *treitolii*, se formează din cele două treoze, iar *mezo*-eritritolul se formează din ambele eritroze (p. 242) prin reducere:



D(+)-Treitol (numit înainte *l*-eritritol) p. t. 88°   *mezo*-Eritritol

mezo-Eritritolul (p. t. 126°; p. f. 330°) este singurul reprezentant al clasei ce apare în natură, liber, în unele alge şi ca ester cu acidul orselic (acid 2-metil-4,6-dihidroxibenzoic) în fungi şi licheni.

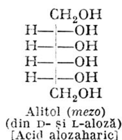
Pentitolii, proveniţi din reducerea celor opt aldo-pentoze pot exista în patru forme stereoizomere: o pereche de enantiomeri şi două forme inactive prin compensaţie intermoleculară (la fel ca acizii trihidroxiglutarici, vol. I).



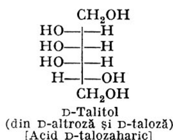
D-Arabitol (din D-arabinoză şi D-lixoză)   L-Arabitol (din L-arabinoză şi L-lixoză)   Xilitol (din D- şi L-xiloză)   Ribitol (adonitol) (din D- şi L-riboză)

În natură se găsesc liberi D-*arabitolul*, în unele ciuperci şi *ribitolul*, în planta ruşcuţa-primăvăratică *(Adonis vernalis)*. Ribitolul este o componentă importantă a riboflavinei (vitamina B_2). Ceilalţi pentitoli au fost obţinuţi din aldo-pentozele corespunzătoare, prin reducere cu amalgam de sodiu, aşa cum s-a arătat înainte.

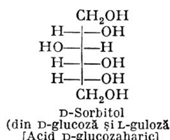
Hexitolii. Prin reducerea celor 16 aldo-hexoze se obțin 10 hexitoli: patru perechi de enantiomeri (dintre care formulăm mai jos numai izomerii din seria D) și două forme *mezo*. Configurațiile hexitolilor coincid cu ale acizilor zaharici proveniți din aceleași aldoze:



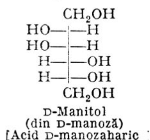
Alitol (*mezo*)
(din D- și L-aloză)
[Acid alozaharic]



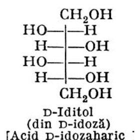
D-Talitol
(din D-altroză și D-taloză)
[Acid D-talozaharic]



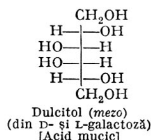
D-Sorbitol
(din D-glucoză și L-guloză
[Acid D-glucozaharic]



D-Manitol
(din D-manoză)
[Acid D-manozaharic]



D-Iditol
(din D-idoză)
[Acid D-idozaharic]



Dulcitol (*mezo*)
(din D- și L-galactoză)
[Acid mucic]

Hexitolii se obțin prin reducerea aldo-hexozelor cu amalgam de sodiu, catalitic cu nichel Raney sau electrolitic. (Sub formula fiecărui hexitol sînt indicate aldo-hexozele din care provin, precum și acizii zaharici corespunzători.)

Cetozele dau prin reducere cîte doi hexitoli, căci se formează un nou atom de carbon asimetric; astfel din D-fructoză iau naștere D-sorbitolul și D-manitolul.

D-Manitolul, D-sorbitolul, D-iditolul și dulcitolul se găsesc în natură. Primii doi se obțin și industrial prin reducerea D-glucozei.

Hexitolii sînt frumos cristalizați, solubili în apă și au gust dulce. Nu reduc soluția Fehling, deosebindu-se astfel de hexoze. Cei optic activi nu rotesc decît foarte puțin planul luminii polarizate, dar rotația crește mult prin adăugare de acid boric. Prin formarea complexului cu acid boric (vol. I) crește și aciditatea, hexitolul putînd fi astfel titrat cu fenolftaleină ca indicator. Prin încălzire, singuri sau cu urme de acizi minerali, hexitolii pierd una sau două molecule de apă, dînd mono- sau dianhidro-derivați (eteri interni) ciclici. Cu formaldehidă, benzaldehidă și acetonă, hexitolii formează acetali ciclici, asemănători celor cunoscuți în clasa monozaharidelor (p. 229). Hexitolii se esterifică ușor cu acizii anorganici și organici.

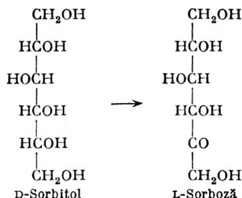
D-*Manitolul* (p. t. 166°; $[\alpha]_D$ $-0{,}2°$), izolat întîi din mană, o exudație a arborelui *Fraxinus ornus*, este mult răspîndit în natură. Unele alge marine brune *(Laminaria digitata)* conțin, în timpul verii, pînă la 37% din greutatea uscată, D-manitol. Industrial se obține D-manitol, alături de D-sorbitol, prin hidrogenarea catalitică sau electrolitică a D-glucozei, în prezență de alcalii (care produc o epimerizare a D-glucozei la D-fructoză). D-Manitolul servește la fabricarea de rășini de tip gliptal (vol. I) și de uleiuri sicative

sintetice de calitate superioară; în acestea D-manitolul este esterificat cu acizi nesaturaţi în acelaşi mod ca glicerina în uleiurile sicative naturale.

Prin încălzire în vid D-manitolul dă un amestec de eteri interni, din care au fost izolaţi: D-*manitanul* (anhidrida 1,4) şi *isomanida* (dianhidrida 1,4—3,6).

Prin oxidare cu acid azotic, D-manitolul dă, după condiţiile de reacţie folosite: D-manoză, acid D-manonic sau acid D-manozaharic.

D-*Sorbitolul* (p. t. 97°) apare în multe fructe, în special din familia rozaceelor, genul *sorbus* (cel mai abundent în sorbul de munte, *Sorbus aucuparia*). În urma descoperirii metodelor sintetice menţionate mai sus, izolarea D-sorbitolului din aceste surse naturale a devenit inutilă. D-Sorbitolul se utilizează ca materie primă la fabricarea vitaminei C. L-*Sorboza* necesară în această sinteză se obţine din D-sorbitol prin oxidare biologică cu *Acetobacter suboxidans* sau *A. xylinum* (după Bertrand):



D-Manitolul, oxidat cu aceleaşi microorganisme, trece în D-fructoză.

Dulcitolul (p. t. 188,5°), optic inactiv, apare în multe plante terestre şi alge marine. Se obţine prin reducerea D-galactozei.

Mai menţionăm aici şi *inozitolii*, o serie de ciclohexan-hexoli, cu proprietăţi asemănătoare cu ale monozaharidelor (v. vol. I).

Glicozide naturale. Glicozidele sînt, după cum s-a arătat mai sus, derivaţi cu funcţie de acetali ai monozaharidelor (v. metilglicozidele; p. 217). În vegetale au fost identificate, încă de multă vreme, numeroase glicozide. Amintim lucrarea clasică a lui Liebig şi Wöhler (1837) despre uleiul de migdale amare (benzaldehidă), obţinut prin hidroliza enzimatică a glicozidei cristalizate, *amigdalina* (vol. I).

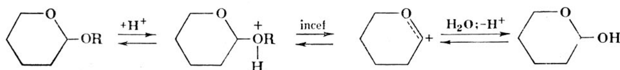
Restul de zahar, în cele mai multe din glicozidele naturale, este D-glucoza. Frecventă este de asemenea L-ramnoza; mai rar se întîlnesc D-galactoza, D-fucoza, pentoze şi cîteva dizaharide ca gentiobioza şi rutinoza. (Pe lîngă termenul cu sens mai larg de glicozidă, se utilizează şi numiri ca *glucozidă*, pentru glicozidele D-glucozei, *galactozidă*, pentru glicozidele D-galactozei etc.) Componenta nezaharică din glicozidele naturale, numită *aglicon*, poate avea uneori structură complicată, după cum se va vedea mai departe. Glicozide alifatice simple, de felul metilglicozidelor nu apar în natură.

Se găsesc glicozide în frunzele şi seminţele plantelor (fanerogame) şi de multe ori în coaja arborilor. Multe glicozide au fost obţinute prin sinteză.

Metoda de sinteză, după E. Fischer, constînd în reacția monozaharidei cu un alcool în prezența unui catalizator acid, nu se poate aplica la alcooli mai grei decît etanolul, din cauza insolubilității monozaharidelor. În schimb au fost sintetizate multe glicozide naturale prin diverse variante ale metodei lui Koenigs și Knorr, pornind de la acetobromglucoză (p. 232).

Glicozidele naturale sînt de obicei substanțe cristalizate, cu gust amar. Ele sînt de multe ori toxice sau posedă o activitate fiziologică specifică.

Glicozidele naturale sînt, aproape fără excepție, β-glicozide. Ca toți acetalii, ele sînt rezistente la acțiunea bazelor, dar se hidrolizează cu acizi. Hidroliza catalizată de acizi a glicozidelor decurge probabil pentr-un carbocation stabilizat prin rezonanță:



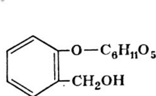
Hidroliza glicozidelor prin enzime prezintă un interes deosebit. Plantele în care se găsesc glicozide conțin de obicei și enzime care le pot hidroliza. Acestea nu apar în aceleași celule ca glicozida, și de aceea nu intră în acțiune decît atunci cînd celulele sînt sfărîmate și conținutul lor se amestecă, sau într-un anumit stadiu de dezvoltare al plantei, cînd acest proces de amestecare are loc în mod natural. Amestecul de enzime din sîmburii migdalelor amare, numit de Liebig și Wöhler *emulsină*, conține o enzimă ce hidrolizează specific legătura β-glicozidică. Glicozidele comportîndu-se în reacțiile enzimatice într-un mod mult asemănător cu dizaharidele, vom discuta aceste reacții odată cu dizaharidele.

Printre glicozidele din natură, multe au însemnătate tehnică sau medicală. Clasificarea lor se face cel mai bine după natura agliconului. Se deosebesc următoarele clase:

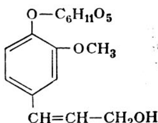
a. Glicozidele alifatice. Glicozidele alcoolilor inferiori se întîlnesc rar și importanța lor este mică. Se găsesc însă, în natură, glicozidele unor hidroxi-acizi superiori, printre care vom menționa *acidul convolvulic,* din rășina produsă de unele specii de zorele (*Convolvulus scammonia, Exogonium purga*). Prin hidroliza acestei glicozide se formează, alături de 4 moli de glucoză și de 2 moli de ramnoză, *acidul convolvulinolic,* care a fost identificat ca acid 3,12-dihidroxipalmitic.

b. Glicozidele fenolilor se întîlnesc în număr mare (cu excepția glicozidei fenolului simplu). *Arbutina,* din strugurii ursului (*Arbutus Uva ursi*) și din păr (*Pirus communis*), este β-D-glucozida hidrochinonei.

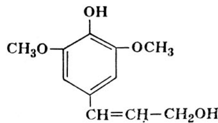
Salicina, din frunzele și din coaja salciei (*Salix helix*), este β-D-glucozida alcoolului salicilic (*saligenina*). Un derivat al salicinei este *populina,* din plopul de munte (*Populus tremula*), în care atomul C^2 al restului de glucoză este benzoilat. *Helicina,* din crețușcă (*Spiraea ulmaria*), este glucozida aldehidei corespunzătoare saligeninei, salicilaldehida.



Salicină

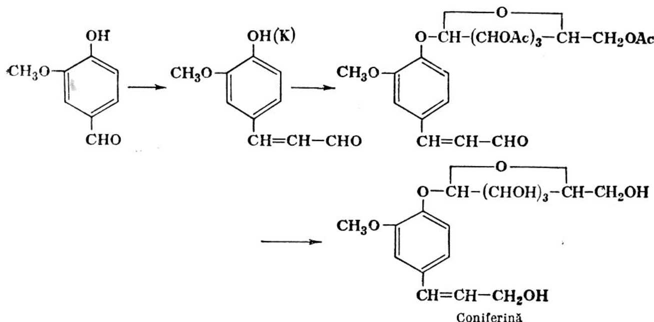


Coniferină



Siringenină

Coniferina, izolată întîi din sucul cambial al coniferelor și din sparanghel, dar găsită apoi și în alte plante, dă, prin hidroliză, glucoză și *alcool coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxicinamic). Alcoolul coniferilic este o substanță foarte reactivă, polimerizîndu-se extrem de ușor. Coniferina a fost sintetizată pornindu-se de la *p*-hidroxi-*m*-metoxibenzaldehidă sau vanilină (v. acolo). Prin condensarea acesteia cu acetaldehidă se formează aldehida cinamică substituită, a cărei combinație potasică a fost apoi condensată cu acetobromglucoză. Prin reducerea grupei aldehidice și îndepărtarea hidrolitică a grupelor acetil, se obține coniferina (E. Fischer):



Coniferină

Siringina din coaja liliacului *(Syringa vulgaris)*, a iasomiei *(Jasminium officinale)* și a altor plante, are o structură asemănătoare cu a coniferinei; agliconul corespunzător este *siringenina*, formulată mai sus.

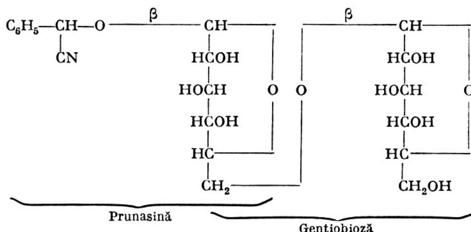
Printre glicozidele fenolice se numără și glicozidele unor compuși cu structuri mai complicate, posedînd grupe OH legate de nuclee aromatice, care vor fi descrise în capitolele următoare ale acestei cărți. Menționăm: glicozidele hidroxi-derivaților antracenului, printre care cea mai cunoscută este *acidul ruberitric* (aglicon: alizarina), glicozidele cumarinelor, flavonelor și antocianidinelor, glicozida indoxilului, *indicanul* etc.

c. *Fitosterolii, glicozidele cardiace și saponinele* sînt compuși din clasa steroidelor, conținînd grupe OH alcoolice, ce se găsesc de asemenea în natură sub formă de glicozide.

d. *Glicozidele cianhidrinelor* dau, prin hidroliză enzimatică, în afară de un aglicon, acid cianhidric. Hidroliza acidă transformă grupa CN în COOH și desface legătura glicozidică, așa că se obține un hidroxi-acid și zaharul. Ca exemplu se menționează *linamarina*, din in *(Linum usitatissimum)* și din arborele de cauciuc *(Hevea brasiliensis)*, care este β-D-glucozida acetoncianhidrinei. Prin hidroliză acidă se obține, din această glicozidă, acidul α-hidroxi-izobutiric și D-glucoză.

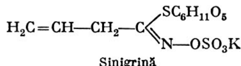
Amigdalina (descoperită de Robiquet, 1830, cercetată de Liebig și Wöhler, 1836, sintetizată de R. Kuhn și, independent, de Haworth, 1924) se găsește în migdalele amare și în sîmburii de prune, cireși, piersici etc., din care se extrage cu eter. Cristalizează în foițe albe lucitoare cu p. t. 215°, levogire. Încălzită cu acid clorhidric concentrat, amigdalina dă acidul D(—)-mandelic (v. p.107). Prin hidroliză cu acizi diluați, amigdalina se desface în două molecule de D-glucoză, una de benzaldehidă și una de acid cianhidric. Aceiași produși de hidroliză se obțin și cu enzima *emulsina*, care însoțește constant amigdalina în sîmburii fructelor numite mai sus. Emulsina este un amestec de mai multe enzime, între care predomină β-glucozidaza (v. și p. 281). În condiții mai blînde, β-glucozidaza scindează numai un singur rest de glucoză și dă glucozida *prunasina* (care a fost identificată în coaja cireșului sălbatic). O altă enzimă, care se găsește în tubul digestiv al melcului, hidrolizează amigdalina punînd în libertate dizaharida *gentiobioza*.

Din toate acestea rezultă că amigdalina naturală este o β-gentiobiozidă a nitrilului acidului D(—)-mandelic:



Desfacerea nitrilului mandelic, în componentele sale, în timpul hidrolizei enzimatice, nefiind o hidroliză, ea nu este catalizată de glucozidază, ci de o enzimă specială, *oxinitrilaza*, conținută în amestecul de enzime al emulsinei.

e. Glicozide conținînd sulf („Glicozidele senevolilor"). Semințele plantelor din familia cruciferelor pun în libertate senevoli cînd sînt strivite în prezență de apă. În aceste condiții se produce hidroliză sub acțiunea enzimei *mirozinaza*. Tratate astfel, semințele muștarului negru *(Sinapsis nigra)* dau naștere cîte unei molecule de alilsenevol, $CH_2=CH—CH_2—N=C=S$, de glucoză și de sulfat acid de potasiu. Glicozida din aceste semințe, numită *sinigrină*, are structura unui derivat al tioglucozei (D-glucoză cu grupa glicozidică SH în loc de OH):



Structura aceasta este confirmată de faptul că, prin tratare cu metoxid de potasiu, sinigrina dă tioglucoză și sulfat de potasiu, iar cu azotat de argint amoniacal se obține sarea de argint a tioglucozei. Sinigrina nu este hidrolizată de emulsină, nici de α-glicozidaza din drojdie. Mirozinaza are deci o acțiune specifică, de β-tioglucozidază.

Despre alte asemenea glicozide de senevoli, v. vol. I.

f. Glicozidele conținînd azot (cu N legat de C^1 al restului de monozaharidă) sînt substanțe de o importanță fiziologică covîrșitoare. Din clasa aceasta fac parte *acizii nucleici* și *nucleotidele*, substanțe ce se găsesc în fiecare celulă vie și *cerebrozidele*, substanțe ce apar în organismul animal, în special în creier (v. „Acizii nucleici").

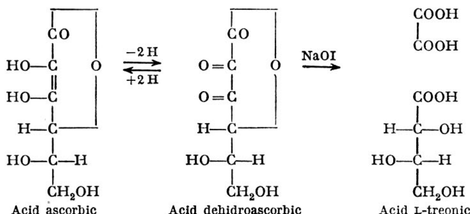
Acidul ascorbic (Vitamina C) a fost izolat în stare cristalizată, întîia oară, din scoarța capsulelor suprarenale (Szent-Györgyi, 1927) și, mai tîrziu, din ardei.

Acidul ascorbic formează cristale incolore, cu p. t. 192°, dextrogire, sensibile la oxidare și încălzire, care le anihilează acțiunea fiziologică. Acidul ascorbic este un agent reducător puternic (titrat cu iod, consumă imediat doi atomi de iod, cu formare de acid iodhidric). Produsul de oxidare ce ia astfel naștere, *acidul dehidroascorbic*, se transformă prin reducere din nou în acid ascorbic.

Structura acidului ascorbic (Hirst, Haworth, Karrer, von Euler, Reichstein) se sprijină pe următoarele fapte. Formula brută, $C_6H_8O_6$, indică o

înrudire cu hexozele. Prin încălzire cu acid clorhidric se formează furfurol (p. 225), ceea ce arată că cei şase atomi de carbon formează o catenă liniară.

Oxidarea cu hipoiodit de sodiu (după un alt procedeu, cu hipoclorit şi apoi cu acid azotic) duce la un amestec de acid oxalic şi acid L-treonic (identificat prin metilare la grupele HO alcoolice şi transformare în amidă):

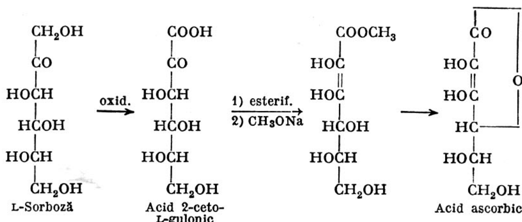


Acid ascorbic Acid dehidroascorbic Acid L-treonic

Urmează, din aceste reacţii de degradare, că acidul ascorbic este derivatul unei monozaharide din seria L.

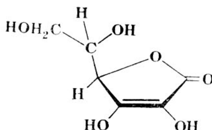
Acidul ascorbic este un acid de tăria acizilor carboxilici: el poate fi titrat cu hidroxizi alcalini, descompune carbonaţii şi formează săruri. Aciditatea sa este datorită unei grupe OH enolice. Acidul dehidroascorbic nu are caracter acid, ci se titrează cu baze încet, ca o lactonă. Acidul asorbic dă o coloraţie intensă cu clorura ferică. S-a dedus de aici prezenţa unei grupe endiolice —C(OH)=C(OH)— , ceea ce explică puterea reducătoare şi marea sensibilitate la reactivii bazici.

Structura acidului ascorbic a fost confirmată prin mai multe sinteze, dintre care una, aplicată industrial, porneşte de la L-sorboză, obţinută prin oxidarea fermentativă a D-sorbitolului (p. 268). Această monozaharidă trece prin oxidare (fie direct cu HNO_3, fie după protejarea grupelor OH, prin acetalizare cu acetonă; v. p. 229) în acidul 2-ceto-L-gulonic. Esterul metilic al acestui acid se enolizează cu metoxid de sodiu şi se transformă apoi în lactonă cu acid clorhidric:



L-Sorboză Acid 2-ceto-L-gulonic Acid ascorbic

Structura aceasta a acidului ascorbic este confirmată și prin analiză cristalografică cu raze X. Toți atomii din ciclu se află în același plan; atomul C^5 iese din plan.



Acid L-ascorbic

Acidul ascorbic este conținut în fructe și în legume proaspete, în următoarele proporții aproximative: în lămîie (50 mg la 100 g), portocală (50—100 mg), tomată (15 mg), cartof (6—30 mg), spanac (20—50 mg), pătrunjel (150 mg) și, în cantități mari, în fructul măcieșului (250—1400 mg/100 g). Deosebit de bogată în vitamină C este catina albă *(Hippophae rhamnoides)*. Conținutul în acid ascorbic scade mult prin conservarea și prin fierberea alimentelor. Un om adult are nevoie de o cantitate de acid ascorbic foarte mare, față de cantitățile necesare din alte vitamine.

Vitaminele sînt componente ale alimentelor, necesare organismului în cantități mici. Organismul animal nu poate sintetiza vitamine. Lipsa lor din hrană provoacă îmbolnăviri grave, *avitaminoze*, care pot duce la moartea animalului. Simptomele bolii dispar dacă se introduc din nou în hrana animalului substanțele care îi lipsesc. În afară de cele patru grupe de materii alimentare cunoscute de fiziologia clasică, hidrații de carbon, grăsimile, proteinele și substanțele anorganice, mai sînt necesare și unele materii organice, acționînd în cantități extrem de mici. Numele de vitamine, dat acestor substanțe (de Casimir Funk, 1911), datează dintr-o epocă în care structura lor nu era cunoscută; în realitate numai unele dintre vitamine conțin azot.

Vitaminele sînt substanțe cu acțiune regulatoare a funcțiunilor celulelor, asemănîndu-se în aceasta cu enzimele și cu hormonii. Unele dintre vitamine servesc organismului pentru sinteza unor coenzime și anume: vitamina B_1 este o componentă a cocarboxilazei, vitamina B_2 a diaforazei, nicotinamida a codehidrazelor I și II, vitamina B_6 a codecarboxilazei amino-acizilor, acidul pantotenic al coenzimei A și acidul *p*-aminobenzoic al acidului folic.

Unele maladii datorite lipsei vitaminelor din hrană se cunosc de mai multe secole. Printre acestea se numără scorbutul, care apare după o hrănire îndelungată numai cu alimente conservate. De asemenea, este cunoscută de mult acțiunea curativă a zemii de lămîie și a plantelor proaspete asupra scorbutului. În cercetarea științifică a vitaminelor se provoacă adesea avitaminoze experimentale. Prin hrănirea găinilor cu orez decorticat, apar unele manifestări patologice (polyneuritis gallinarum), care dispar atunci cînd se hrănesc aceste animale cu orez necurățat. Simptome similare apar și la om și au fost observate în special în Asia orientală, unde orezul formează alimentul de căpetenie al unei mari părți din populație. Îmbolnăvirea aceasta (beri-beri) se datorește lipsei vitaminelor B_1 și B_2, conținute în coaja bobului de orez.

În prezent, majoritatea vitaminelor au fost izolate și structura lor a fost stabilită prin sinteze. Între vitamine nu există nici o înrudire structurală, de aceea, în tratatul de față, fiecare vitamină va fi descrisă în locul care i se cuvine, potrivit structurii ei.

În tabela următoare sînt menţionate principalele vitamine şi cantităţile aproximative necesare zilnic, unui om adult.

Tabela 10

Principalele vitamine

Vitamina	Numirea şi funcţiunea	Cant. necesare în mg/zi
	I. *Vitamine solubile în grăsimi:*	
A	Vitamina antixeroftalmică (Axeroftol)	1—2
D	Vitamina antirahitică (Calciferol)	0,01
E	Vitamina antisterilităţii (Tocoferol)	1
K	Vitamina antihemoragică (Filochinonă)	1
	II. *Vitamine solubile în apă:*	
B_1	Vitamina antineuritică (Tiamină)	1—3
B_2	Vitamina creşterii (Riboflavină)	1
—	Vitamina antipelagroasă (Niacină; Factor PP; amida acidului nicotinic)	15
B_6	Vitamina antipelagroasă (Piridoxină)	2
—	Acidul pantotenic	—
B_{12}	Vitamina antianemică	0,001
—	Acidul folic (acid pteroilglutamic)	1—2
H	Biotină (Bios II)	—
H′	Acid *p*-aminobenzoic	—
—	Bios I (*mezo*-inozitol)	—
—	Colină	—
C	Vitamina antiscorbutică (acid ascorbic)	50—100
P	Vitamina permeabilităţii (Rutină)	—

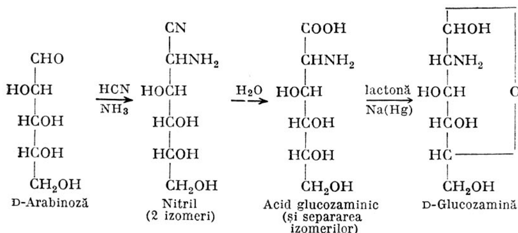
Vitaminele au dobîndit o importanţă considerabilă în medicina modernă, fiind utilizate ca medicamente, nu numai în cazuri de avitaminoze tipice. În acest scop servesc mai ales vitaminele C, A, B_1, D, B_{12}, K şi nicotinamida. Acestea se fabrică, în cantităţi mari, prin sinteză, în afară de vitamina B_{12} care se obţine prin procedee fermentative.

Hexozamine. Clasa aceasta de derivaţi ai monozaharidelor este importantă fiindcă doi reprezentanţi ai ei, D-*glucozamina* şi D-*condrozamina*, sînt componente ale unor ţesuturi animale esenţiale.

D-*Glucozamina*, numită înainte şi *chitozamină*, se găseşte în natură sub forma polizaharidei *chitina* (v. p. 322), din care sînt construite carapacele, dotate cu rezistenţă mecanică mare, ale crustaceelor, insectelor şi viermilor.

Prin hidroliza chitinei cu acid clorhidric la cald, se obține glucozamină (sub formă de clorhidrat) și acid acetic; prin hidroliză cu enzima *chitinază*, din tubul digestiv al melcului, se formează N-acetil-glucozamină. În macromolecula chitinei, grupa NH_2 este deci acetilată. D-Glucozamină se mai formează la hidroliza anumitor glicoproteide.

Structura D-glucozaminei reiese din următoarele reacții: acest compus reduce soluția Fehling și este oxidat de apa de brom, la acidul glucozaminic; grupa reducătoare este deci nesubstituită. D-Glucozamina reacționează cu fenilhidrazina, eliminînd amoniac și dînd aceeași osazonă ca D-glucoza și D-manoza. Grupa NH_2 este deci legată de C^2, iar configurația atomilor C^3, C^4 și C^5 este aceeași ca în D-glucoză. Această structură a fost confirmată prin sinteză (E. Fischer, H. Leuchs):



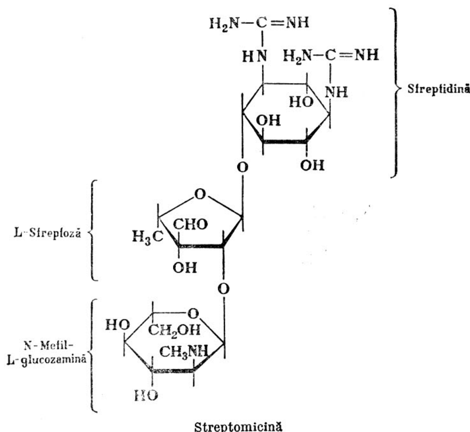
Configurația la C^2, în sensul formulării de mai sus, a fost confirmată printr-o sinteză pornind de la un derivat al manozei cu inel etilenoxidic și în care se ține seama de inversia Walden ce are loc (Haworth).

D-*Condrozamina* se obține prin hidroliza acidului condroitin-sulfuric (v. p. 323), o componentă a cartilagiilor din organismul animal. Din punct de vedere al structurii și configurației, D-condrozamina se află în același raport față de D-galactoză ca D-glucozamina față de D-glucoză.

Se cunosc în prezent toate cele opt 2-hexozamine din seria D (R. Kuhn, 1958).

Streptomicina. Antibioticul produs de *Streptomices griseus* (Waksman, 1947) este remarcabil prin acțiunea sa bacteriostatică asupra multor germeni patogeni printre care și bacilii tuberculozei. (Despre antibiotice, v. și „Penicilina".) Streptomicina se obține pe cale fermentativă și este o substanță puternic bazică, cu formula moleculară $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$. Prin hidroliză au fost obținute trei componente: *streptidina*, un diguanidino-derivat al *mezo*-inozitolului (vol. I), L-*streptoza*, o dialdehidă înrudită cu monozaharidele avînd catenă ramificată (3-C-formil-5-desoxi-L-lixoza) și o hexozamină, de asemenea din seria L, anume N-*metil*-L-*glucozamina*. Aceste două componente din urmă

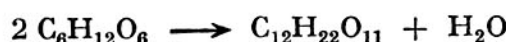
sînt legate între ele sub forma unei dizaharide, *streptobiozamina* (Folkers, Wolfrom, Wintersteiner).



Streptomicină

C. OLIGOZAHARIDE

Se numesc *oligozaharide*, hidraţii de carbon cu molecule compuse din puţine (2—6) resturi de monozaharide (oligos = puţin), spre deosebire de polizaharide care au structură macromoleculară. Cele mai obişnuite şi importante oligozaharide sînt *dizaharidele*, rezultate din unirea a două molecule de hexoză, prin eliminarea unei molecule de apă:



$$2\,C_6H_{12}O_6 \longrightarrow C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$$

Trizaharidele provin în mod asemănător din trei molecule de monozaharidă, prin eliminarea a două molecule de apă etc.

Prin hidroliză, catalizată de acizi sau de enzime, oligozaharidele se desfac în monozaharidele componente. Acestea pot fi identice între ele, ca de exemplu în cazul dizaharidelor *maltoză* şi *celobioză* (care dau prin hidroliză două molecule de D-glucoză) sau diferite, ca în cazul *zaharozei* şi al *lactozei* (care dau o moleculă de D-glucoză şi una de D-fructoză, respectiv o moleculă de D-glucoză şi una de D-galactoză). Aceste trei hexoze: D-glucoza, D-fructoza şi D-galactoza sînt componentele obişnuite ale oligozaharidelor naturale; rar apar şi pentoze.

Legarea resturilor de monozaharidă în oligozaharide se face întotdeauna prin hidroxilul glicozidic al uneia dintre ele; oligozaharidele sînt deci

combinații asemănătoare cu glicozidele, în care agliconul este o monozaharidă.

Într-o dizaharidă, hidroxilul glicozidic al unuia dintre resturile de monozaharidă poate fi eterificat fie cu hidroxilul glicozidic, fie cu un hidroxil alcoolic al celuilalt rest. Primul tip de legătură, numită *dicarbonilică*, se întîlnește în trehaloză și în zaharoză; cel de-al doilea tip, legătura *monocarbonilică*, este cel din maltoză, celobioză, lactoză etc.

Dizaharidele cu legătură monocarbonilică conțin în moleculă un hidroxil glicozidic liber, analog celui din monozaharide. Aceste dizaharide dau reacțiile tipice ale monozaharidelor, anume: apar în forma a doi anomeri α-β, prezintă mutarotație, reduc soluția Fehling și soluția amoniacală de săruri de argint, trec prin oxidare într-un acid carboxilic (acid bionic), dau naștere la oxime, hidrazone și osazone etc. Aceste dizaharide se numesc *reducătoare*. Dizaharidele cu legătură dicarbonilică au ambii hidroxili glicozidici blocați și nu pot da, prin urmare, reacțiile menționate mai sus; ele se numesc *nereducătoare*.

Dizaharidele sînt combinații cristalizate, ușor solubile în apă, insolubile în dizolvanții organici.

Structura dizaharidelor. Pentru a stabili structura unei dizaharide sînt necesare patru operații: 1. Identificarea monozaharidelor care iau naștere prin hidroliză.

2. Stabilirea naturii mono- sau dicarbonilice a legăturii dintre resturile de monozaharidă. Aceasta se deduce din caracterul reducător sau nereducător al dizaharidei sau din tendința ei de a forma o osazonă.

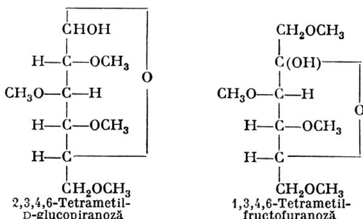
3. Determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclurilor din molecula dizaharidei. În cazul unei dizaharide reducătoare, determinarea aceasta va trebui să stabilească și poziția grupei OH alcoolice din jumătatea reducătoare a moleculei, prin care se face legătura monocarbonilică cu jumătatea nereducătoare. Metodele utilizate în aceste determinări sînt aplicații, la problema de față, ale unor reacții cunoscute ale monozaharidelor, cum sînt metoda metilării (p. 226) sau a scurtării catenei (p. 237). Acest stadiu, cel mai greu al cercetării structurii dizaharidelor, a fost rezolvat prin lucrările lui W. N. Haworth și ale școlii lui (1920—1930).

4. Determinarea configurației α sau β a legăturii sau legăturilor glicozidice din moleculă. Se obțin indicații, în această privință, din comportarea dizaharidelor față de enzime.

Ne vom ocupa întîi de primele trei aspecte ale structurii dizaharidelor, începînd cu unele dizaharide nereducătoare.

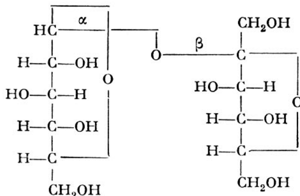
Zaharoza. Această dizaharidă dă, prin hidroliză, D-glucoză și D-fructoză, nu este reducătoare și nu formează o osazonă. Prin metilare (după ambele metode de la p. 226) se obține o octametil-zaharoză care, hidrolizată cu acizi, dă o tetrametil-glucoză și o tetrametil-fructoză. Prima este o substanță cristalizată care s-a dovedit identică cu 2,3,4,6-tetrametilglucoza obținută prin metilarea glucozei (p. 226). Tetrametil-fructoza, de consistență siropoasă, cu $[\alpha]_D$ +32°, este mult diferită de tetrametil-fructopiranoza obținută prin metilarea fructozei libere ($[\alpha]_D$ —121°); s-a atribuit de aceea acestui

fragment structura tetrametil-fructofuranozei, ceea ce s-a confirmat mai tîrziu prin oxidare.



2,3,4,6-Tetrametil-D-glucopiranoză 1,3,4,6-Tetrametil-fructofuranoză

De aici rezultă că zaharoza are următoarea structură:

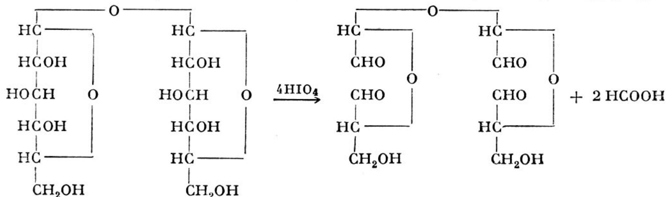


Zaharoză

Despre configurația (α și β) a legăturii dicarbonilice din molecula zaharozei v. p. 283. Cercetările ulterioare au arătat că, în toate oligo- și polizaharidele ei, D-fructoza este combinată în formă furanozică.

Numele dizaharidelor se compune considerîndu-le ca glicozide: zaharoza se va numi deci o D-glucopiranozido-D-fructofuranozidă.

Trehaloza. **În ciuperci, în drojdii și în unele plante superioare se găsește o dizaharidă nereducătoare, care dă la hidroliza cu acizi două molecule de D-glucoză. Faptul că această hidroliză decurge greu este o indicație pentru inele piranozice. Octametil-trehaloza dă, prin rupere hidrolitică, două molecule de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, ceea ce concordă cu formula unei 1-[α-D-glucopiranozido]-α-D-glucopiranozidă. Oxidarea cu acid periodic, în care se consumă patru molecule de oxidant și se formează două molecule de acid formic, confirmă această structură:**

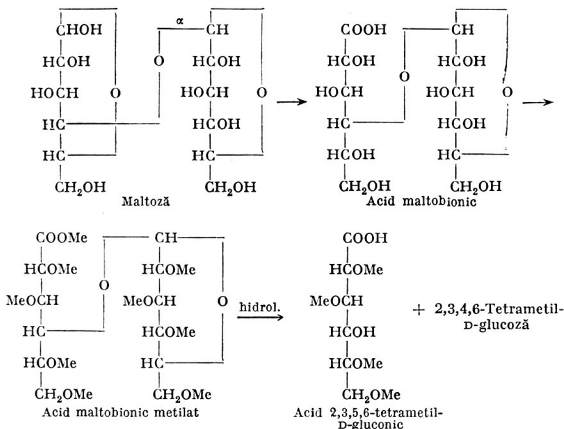


Trehaloză

Legătura dicarbonilică poate avea trei configuraţii deosebite: αα, ββ şi αβ. Prima configuraţie este cea mai probabilă, din cauza rotaţiei specifice pozitive foarte înalte, $[\alpha]_D$ +197°, caracteristică pentru legăturile α, precum şi a faptului că trehaloza naturală nu este identică cu izomerii ββ şi αβ obţinuţi prin sinteză.

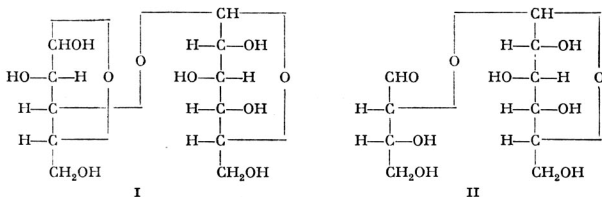
Dizaharide reducătoare. Maltoza. Metoda metilării aplicată, în forma de mai sus, la dizaharide cu legătură monocarbonilică, nu duce la rezultate interpretabile într-un singur sens. Aşa de exemplu, *maltoza*, o dizaharidă compusă din două molecule de D-glucoză, dă un octametil-derivat care se desface, prin hidroliză, într-o moleculă de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, identică celei obţinute din zaharoză, şi una de 2,3,6-trimetilglucoză. Ultima provine din restul de glucoză cu grupa carbonil liberă (grupa reducătoare, v. formula). Acest rest ar putea avea o structură piranozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C^4, dar ar putea avea şi o structură furanozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C^5.

Pentru lămurirea acestei ambiguităţi, metoda metilării se aplică, în cazul dizaharidelor cu legătură monocarbonilică, la acidul bionic obţinut prin oxidarea dizaharidei respective, de ex., în cazul *maltozei* la *acidul maltobionic.* Acesta se metilează şi apoi se hidrolizează (Haworth):



Se obţine astfel un acid tetrametil-gluconic, cu un hidroxil liber la C^4 (poziţia acestui hidroxil liber a fost determinată prin metoda indicată la p. 226). Prin acest hidroxil se face deci legătura cu hidroxilul glicozidic al celuilalt rest de glucoză. Maltoza are, prin urmare, formula de mai sus, a unei D-glucopiranozido-4-D-glucopiranoză.

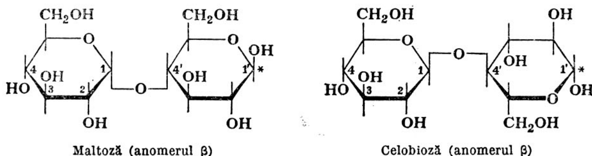
O confirmare a acestei structuri a fost adusă prin degradarea maltozei cu ajutorul unei metode Wohl (v. p. 237) modificată de Zemplen. Rezultatul degradării este o nouă dizaharidă, o D-glucozido-pentoză (formula I, de mai jos), care dă o osazonă, ceea ce dovedește că are o grupă CHOH liberă în vecinătatea grupei aldehidice. Prin repetarea degradării asupra acestei dizaharide se obține o D-glucozido-tetroză (II). Aceasta nu dă osazonă, ceea ce dovedește că hidroxilul de la C^2 nu este liber. Prin urmare, legătura cu restul glicozidic se face la atomul C^2 al tetrozei, care corespunde cu C^4 al glucozei primitive:



Maltoza, posedînd un hidroxil glicozidic liber, poate exista în două forme anomere α și β (la $C^{1'}$) și arată mutarotație în soluție. Rotația specifică foarte mare (la anomerul β:$[\alpha]_D = +112°$ trecînd în $+130°$, la echilibru) este o indicație pentru configurația α a legăturii glicozidice (la C^1).

Celobioza. Structura dizaharidei celobioza, obținută din celuloză (p. 290), este interesantă din cauza înrudirii ei cu această polizaharidă. Prin hidroliză, celobioza dă două molecule de glucoză; ea este reducătoare la fel ca maltoza, de care se deosebește însă mult prin proprietăți (de ex. la β-celobioză, $[\alpha]_D = +14° \rightarrow +35°$).

Aplicarea metodei metilării, în aceleași condiții ca la maltoză, precum și a metodei Zemplen au dovedit că legătura dintre cele două resturi de glucoză se face prin atomul C^4 al uneia dintre ele (legătură 1—4) și că ambele inele sînt piranozice, ca în maltoză. Deosebirea dintre maltoză și celobioză rezidă în natura legăturii glicozidice la atomul C^1. Acesta are în maltoză configurația α, iar în celobioză β. Structurile respective se reprezintă cel mai clar prin formulele perspectivice Haworth:



Maltoză (anomerul β) Celobioză (anomerul β)

Hidroxilul glicozidic liber de la $C^{1'}$ poate avea, evident, fie configurația α, fie β (ultima este cea stabilă, obișnuită).

Configurația atomului C^1 al legăturii glicozidice a fost stabilită pe baza reacțiilor enzimatice descrise mai departe.

Gentiobioza. Această dizaharidă reducătoare este o componentă a glicozidei amigdalină (p. 270) și se formează, alături de D-fructoză, prin acțiunea invertazei asupra trizaharidei *gentianoza* (p. 288). Gentiobioza dă, prin hidroliză cu acizi, două molecule de D-glucoză. Prin metoda metilării s-a stabilit că cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură β-1 — 6 (v. formula gentiobiozei, p. 284).

Lactoza. Dizaharida reducătoare din lapte dă, prin hidroliză cu acizi, D-glucoză și D-galactoză, în părți egale. S-a dovedit (E. Fischer, 1888) că grupa reducătoare este conținută în jumătatea glucozică a moleculei. Astfel, prin transformarea lactozei în lactosazonă, apoi în osonă și prin hidroliza acesteia se obține galactoză și glucosonă. De asemenea, prin oxidarea lactozei se formează acidul lactobionic, care trece prin hidroliză în galactoză și acid gluconic. Acidul lactobionic trece, prin hidroliză (în modul arătat mai sus pentru acidul maltobionic), în tetrametil-galactopiranoză și în acid 2,3,5,6-tetrametilgluconic. Restul de galactoză este deci legat de hidroxilul din poziția 4 a glucozei. Rotația specifică mică (la anomerul β: $[\alpha]_D +35° \rightarrow +55°$) este, ca și în cazul celobiozei, o indicație pentru o legătură β-glicozidică.

Carbohidrazele și determinarea configurației legăturii glicozidice. În natură sînt mult răspîndite enzimele care catalizează hidroliza legăturilor glicozidice din glicozide, oligozaharide și polizaharide. Aceste enzime se cuprind sub denumirea generică de *carbohidraze*. Se disting enzime care hidrolizează numai polizaharidele (*poliaze*; v. de ex. *amilazele*, p. 312) și enzime care hidrolizează oligozaharidele (*glicozidaze*).

Extractul apos al migdalelor amare descompune *amigdalina* (o glicozidă izolată din aceste migdale; v. p. 270), în glucoză, benzaldehidă și acid cianhidric (Robiquet și Boutron-Chalard, 1830; Liebig și Wöhler, 1837). Enzima (neizolată) care produce această hidroliză a fost numită *emulsină*. Mai tîrziu s-a observat că emulsina hidrolizează multe glicozide naturale (care, după cum s-a mai arătat, sînt β-glicozide). În 1894, E. Fischer a observat că emulsina hidrolizează β-metilglucozida, nu însă α-metilglucozida; aceasta este însă hidrolizată de maltază, o enzimă care hidrolizează și dizaharida maltoza (v. p. 218).

Enzimele pot deci servi pentru identificarea legăturilor α- sau β-glicozidice. Aplicarea metodei presupune firește o cunoaștere a activității preferențiale a diferitelor enzime pentru zaharurile asupra cărora acționează, adică a ceea ce se numește *specificitatea* acestor enzime.

Cercetarea acestei probleme a prezentat unele dificultăți datorite faptului că extractele enzimatice sînt adesea amestecuri de mai multe enzime cu specificități diferite. Apoi emulsina (impură) mai hidrolizează și β-galactozide, α-galactozide, α-manozide, L-arabinozide și β-D-xilozide. Lucrîndu-se însă

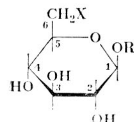
cu extracte enzimatice purificate s-a ajuns la unele generalizări, care pot fi astfel rezumate (după Willstaetter, Weidenhagen și Helferich):

1. Glicozidazele sînt specifice față de configurația α sau β a legăturii glicozidice; cele care hidrolizează α-glicozide sînt inactive față de β-glicozide și invers.

2. Glicozidazele active față de piranozide sînt inactive față de furanozide și invers. (De fapt se cunoaște o singură furanozidază, invertaza, despre care se va vorbi mai jos.)

3. Natura agliconului (grupa R din formula următoare) este fără influență asupra activității enzimei. Înlocuirea agliconului schimbă numai viteza de reacție fără a suprima reacția.

Așa se explică faptul că toate β-glicozidele naturale, deși atît de deosebite prin agliconii lor, sînt hidrolizate de emulsină (β-glicozidază) (v. p. 269). Dizaharidele fiind niște glicozide în care agliconul este un rest de monozaharidă, enzimele care hidrolizează glicozidele hidrolizează și oligozaharidele, dacă sînt respectate primele două condiții de specificitate de mai sus.



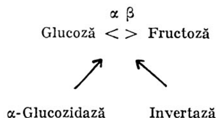
4. Substituirea grupelor OH, de la C^2, C^3 și C^4 (prin grupe metil sau *p*-toluensulfonil) suprimă activitatea enzimei. Substituirea grupei OH la C^6 (X în formulă) nu schimbă decît viteza de reacție la β-glicozidaze. (La α-glicozidaze, orice modificare a restului de zahar, de la care emană legătura glicozidică, pare să paralizeze activitatea enzimei.) Nu numai substituirea grupelor OH de la atomii C^2, C^3 și C^4, ci și modificarea configurației acestor atomi suprimă reacția enzimatică; într-adevăr nu sînt hidrolizabile prin enzime decît glicozidele monozaharidelor aparținînd tipurilor naturale (seria D). β-Glucozidaza din emulsină hidrolizează însă β-galactozidele, care se deosebesc de β-glucozide numai prin configurația de la C^4.

Celobioza, gentiobioza și lactoza sînt hidrolizate de emulsină, care, precum s-a mai spus, hidrolizează și β-glicozide simple; aceste trei dizaharide conțin deci legături β-glicozidice (lactoza este o β-galactozidă). Maltoza este hidrolizată de α-glicozidaza (maltaza) din drojdia de bere și aceea din sucul intestinal care hidrolizează și α-metilglucozida; maltoza conține deci o legătură α-glucozidică, în concordanță cu puterea ei rotatorie foarte mare. Pe de altă parte, maltaza din bobul de orz încolțit hidrolizează numai maltoza și este fără acțiune asupra altor α-glucozide; această enzimă posedă deci specificitate absolută pentru maltoză.

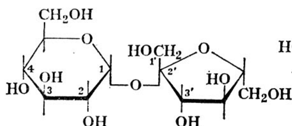
Hidroliza enzimatică a zaharozei prezintă interes prin faptul că există două enzime capabile să producă această reacție, ambele conținute în drojdia de bere. Una este α-glucozidaza din drojdie (maltaza) menționată mai sus; cealaltă se numește *invertază* sau zaharază. Se pot obține soluții conținînd numai invertază sau numai α-glucozidază. α-Glucozidaza arată activitate optimă în soluție practic neutră (*pH* 6—7), în timp ce invertaza își manifestă

activitatea maximă în medii acide (*pH* 4—5), unde activitatea α-glucozidazei este aproape nulă (Willstaetter, 1932).

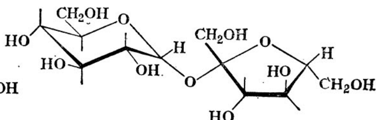
Faptul că zaharoza este hidrolizată de două enzime diferite, în condiții diferite, dovedește că fiecare enzimă acționează specific asupra unei anumite legături din cele două care compun legătura dicarbonilică. α-Glucozidaza acționează asupra legăturii glicozidice a moleculei de glucoză, în timp ce invertaza atacă legătura glicozidică a fructozei (simbolul $<>$ se referă la legătura dicarbonilică, iar $>$ la legătura monocarbonilică, v. mai departe):



Prin măsurarea rotației optice în cursul hidrolizei zaharozei cu α-glucozidază s-a observat că glucoza pusă în libertate mutarotește în jos; se poate deci conchide că glucoza este legată α-glicozidic în molecula zaharozei. (Fructoza, ce ia naștere concomitent cu glucoza în această hidroliză, suferă mutarotație atît de repede încît sensul acesteia nu poate fi determinat.) S-a stabilit însă că invertaza (și anume așa-numita taka-invertază, din mucegaiul *Aspergillus oryzae*) care hidrolizează zaharoza, hidrolizează de asemenea β-metilfructofuranozida, dar nu hidrolizează β-metil-fructopiranozida (Schlubach). Invertaza este, așadar, o enzimă specifică pentru forma furanozică a fructozei (o β-fructofuranozidază). În consecință zaharoza este o α-D-glucopiranozido-β-D-fructofuranozidă.



Zaharoză (formulă perspectivică)

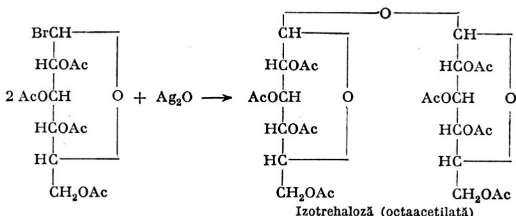


Zaharoză (formulă conformațională)

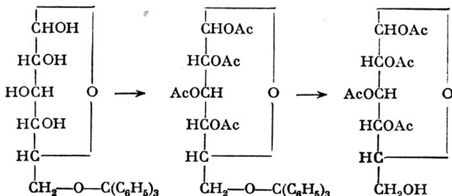
Această structură a zaharozei a fost dovedită prin determinarea spectrului de raze X al compusului molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$, NaBr, $2H_2O$. S-a putut stabili, și pe această cale, că atomii de oxigen legați de C^1 și C^2 și cei legați de $C^{2'}$ și $C^{3'}$ au configurație *cis* și că inelul fructozei este furanozic.

Sinteze chimice ale dizaharidelor. Prin tratarea acetobromglucozei (p. 231) cu oxid de argint (E. Fischer) sau cu 2,3,4,6-tetraacetat de D-glucoză și carbonat de argint (Schlubach) se obține octaacetatul de *izotrehaloză*, cu

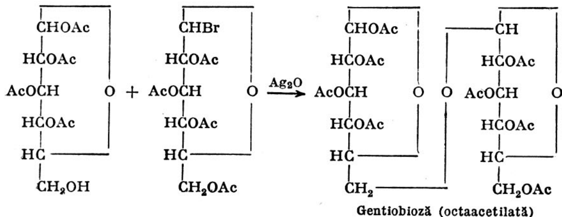
legătură ββ-dicarbonilică (trehaloza naturală are o legătură αα-dicarbonilică, v. p. 278):



Sinteza *gentiobiozei* a fost realizată prin eterificarea hidroxilului de la C[6] al D-glucozei cu trifenilclormetan, în prezența piridinei. Ceilalți patru hidroxili din moleculă se acetilează apoi în mod normal și se elimină restul trifenilmetil (tritil) prin hidroliză cu o soluție de HBr în CH_3COOH. Se obține astfel 1,2,3,4-tetraacetilglucoză:

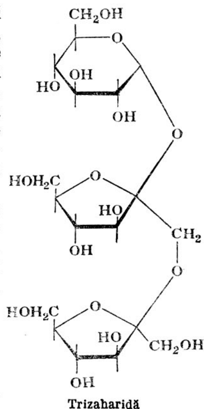


Prin condensarea acestui compus cu acetobromglucoză, în prezența oxidului de argint, se obține octaacetilgentiobioza, din care se izolează apoi gentiobioza, prin hidroliză:



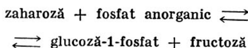
Sinteza zaharozei a fost efectuată în 1953 (R. U. Lemieux); 1,2-anhidro-3,4,6-triacetil-α-D-glucoza, încălzită împreună cu 1,3,4,6-tetraacetil-D-fructofuranoză, dă octaacetatul zaharozei, din care s-a pus în libertate această dizaharidă prin hidroliză.

Sinteze enzimatice ale glicozidelor şi dizaharidelor. Hidrolizele enzimatice ale glicozidelor şi dizaharidelor sînt reacţii reversibile. În consecinţă se pot realiza sinteze de glicozide şi dizaharide, dacă se schimbă proporţiile reactanţilor, în conformitate cu legea maselor (concentraţii mari de monozaharidă şi de alcool şi mici de apă). Prin acţiunea α-glucozidazei din drojdie, asupra unei soluţii concentrate de glucoză, se obţine puţină maltoză (Croft Hill, 1898), iar prin acţiunea emulsinei asupra glucozei se formează gentiobioză, celobioză şi alte dizaharide (Bourquelot, 1912). În mod similar au fost obţinute α- şi β-glucozidele alcoolilor inferiori prin acţiunea α-glucozidazei, respectiv a emulsinei, asupra soluţiilor de D-glucoză în aceşti alcooli.



Trizaharidă

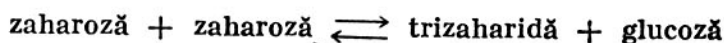
Este probabil că organismele vii nu purced pe această cale, în sintezele lor, ci se folosesc de esteri ai monozaharidelor cu acid fosforic (v. şi p. 315). Asemenea sinteze au fost realizate şi *in vitro*. Astfel bacteria *Pseudomonas saccharophila* conţine o enzimă (fosforilază) care catalizează reacţia:

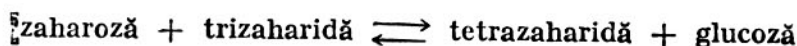

zaharoză + fosfat anorganic ⇄

⇄ glucoză-1-fosfat + fructoză

Reacţia aceasta este reversibilă; lăsînd să acţioneze enzima (izolată din bacterii şi purificată) asupra unei soluţii de 1-fosfat de α-D-glucoză şi de fructoză, se obţine zaharoză (Hassid şi Doudoroff, 1944).

Reacţia de *transfructozilare* (Bacon; Dedonder, 1949) constă în transferul unui rest de fructofuranoză, de la compuşi conţinînd asemenea resturi, la o moleculă de zaharoză. Ca donori pot funcţiona zaharoza sau polifructofuranoze (inulina), de exemplu:

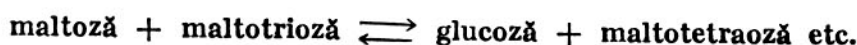

zaharoză + zaharoză ⇄ trizaharidă + glucoză


zaharoză + trizaharidă ⇄ tetrazaharidă + glucoză

Trizaharida formată conţine, cu mare probabilitate, un rest de fructofuranoză legat de grupa CH_2OH din poziţia 1 a restului de fructoză din zaharoză. Tetrazaharida are o structură similară. Enzimele care catalizează aceste reacţii sînt invertaze izolate din anghinar, din mucegaiuri şi chiar invertaza obişnuită din drojdie.

Se cunosc reacţii similare de *transglucozilare*, cum este de exemplu reacţia ce are loc la acţiunea maltazei intestinale, o enzimă hidrolitică tipică, asupra maltozei. Se formează oligozaharide cu legături glicozidice 1,4, prin transferul unui rest de glucoză:


maltoză + maltoză ⇄ glucoză + maltotrioză


maltoză + maltotrioză ⇄ glucoză + maltotetraoză etc.

Pe calea aceasta multe microorganisme sintetizează polizaharide de tipul dextranilor, amidonului sau glicogenului. În reacţiile de acest tip, în care nu intervin resturi de fosfat bogate în energie, noua legătură glicozidică se formează pe socoteala energiei legăturii vechi care se desface.

Oligozaharide mai importante. *Zaharoza* (formula la p. 278), cea mai răspîndită dintre oligozaharide, se găseşte în mai toate plantele; în cantităţi mai mari apare în sucul florilor, alături de monozaharide, apoi în sfeclă, în trestia de zahăr şi în cocenii tineri de porumb. Zaharoza era cunoscută, în stare cristalină, în India, încă din anul 300 al e.n. A fost introdusă în Europa după 1492; a fost descoperită în sfeclă de Marggraf, în 1747.

Fabricarea zahărului. Se extrag întîi tăiţeii, obţinuţi prin mărunţirea sfeclei, fie proaspeţi (procedeul rapid), fie uscaţi (procedeul Oxford), cu apă de 75—80°, în *difuzoare*, după principiul curentului contrar. Zahărul din celule difuzează în apă pînă ce tăiţeii nu mai conţin decît 0,2—0,4% zahăr. Tăiţeii epuizaţi servesc, după stoarcere, ca furaj.

Soluţia brută obţinută, tulbure şi de culoare brună, cu 12—15% zahăr, se tratează cu var, spre a precipita acizii fosforic, oxalic şi citric, precum şi proteinele, apoi se saturează cu bioxid de carbon la cald, pentru a precipita calciul în exces. După filtrare se repetă saturarea şi se tratează cu bioxid de sulf pentru decolorare.

Soluţia clară obţinută se concentrează în vid, operaţie în urma căreia o parte de zahăr cristalizează şi este centrifugat. Lichidul mumă rămas, numit sirop verde, se evaporă din nou şi dă o a doua cristalizare de zahăr mai puţin pur. Cel de-al doilea lichid mumă, din care nu se mai pot obţine cristale, numit *melasă*, mai conţine încă 46—50% zahăr alături de betaină, amino-acizi şi acizi organici. Melasa serveşte ca hrană pentru animale şi la fabricarea alcoolului. Pentru recuperarea marilor cantităţi de zahăr din melasă, procedeul cel mai eficace este bazat pe utilizarea unor schimbători de ioni.

Zahărul brut se rafinează prin dizolvare în apă, decolorare cu cărbune activ, filtrare, evaporare-cristalizare şi centrifugare.

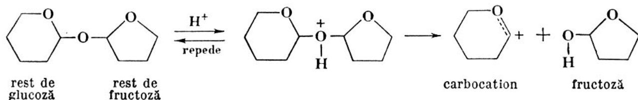
Fabricarea zahărului din trestia de zahăr, mult mai rentabilă, nu foloseşte difuziunea ci presarea, prin care se obţine un suc bogat în zaharoză.

Zaharoza este uşor solubilă în apă, din care formează cristale mari, monoclinice (forma A, p.t. 185°; altă formă cristalină, B, obţinută din metanol, are p.t. 170°). În alcool este greu solubilă. În soluţie apoasă zaharoza este dextrogiră: $[\alpha]_D^{20} = +66{,}5°$. Determinarea concentraţiei zaharozei în soluţiile apoase se face polarimetric. După cum s-a arătat mai sus, zaharoza conţine o legătură dicarbonilică; în consecinţă nu este reducătoare şi nu dă osazonă.

Sub influenţa acizilor, chiar a celor mai slabi ($CO_2 + H_2O$), zaharoza se hidrolizează dînd D-glucoză şi D-fructoză. D-Fructoza fiind puternic levogiră (v. p. 248), iar zaharoza şi D-glucoza slab dextrogire, soluţia devine levogiră după hidroliză ($[\alpha]_D = -20°$), de unde numele de *inversie*, care se dă acestei hidrolize, şi acela de *zahăr invertit*, atribuit amestecului celor două monozaharide (miere artificială, înlocuitor pentru glicerină).

Hidroliza zaharozei are loc, în soluţie diluată, după ecuaţia reacţiilor de ordinul I (reacţie pseudo-unimoleculară, v. vol. I). Această reacţie constituie un exemplu clasic, adesea cercetat (începînd cu Wilhelmy, 1850), de reacţie unimoleculară. Procesul se urmăreşte polarimetric, prin măsurarea scăderii rotaţiei dextrogire.

Mecanismul probabil al inversiei zaharozei și al tuturor hidrolizelor de oligozaharide și glicozide este următorul: în prima etapă se adiționează un ion de hidrogen la atomul de oxigen glicozidic. Produsul de adiție disociază în fructoză și un carbocation, stabilizat prin vecinătatea atomului de oxigen (v. și p. 232):



Acesta reacționează apoi cu apa dînd glucoză.

Reacția este aparent pseudo-unimoleculară (vol. I). Viteza de reacție crește cu concentrația acidului și anume crește proporțional cu funcția de aciditate h_0 (vol. I) (și nu cu pH-ul soluției) (Hammett și Paul, 1934). Comportarea aceasta este interpretată (după Hammett și Zucker) în sensul că nu intervine o moleculă de apă în etapa determinantă de viteză.

Viteza reacției de hidroliză a zaharozei este mult mai mare decît a celorlalte dizaharide, anume este de circa 1000 de ori mai mare decît a celobiozei.

Hidroxilii din zaharoză au un caracter puțin mai acid decît hidroxilii alcoolici obișnuiți: cu baze de felul hidroxidului de calciu sau de stronțiu, zaharoza formează alcoxizi (zaharați) insolubili în apă.

Maltoza (v. structura și unele proprietăți la p. 279) a fost identificată în multe plante, dar totdeauna în cantități mici, fără însemnătate practică. Forma cristalizată obișnuită este monohidratul anomerului β; p.t. 102—103°. Maltoza se obține industrial, pe scară mare, prin hidroliza enzimatică a amidonului (p. 312) și servește ca intermediar în fabricarea berei și a etanolului (vol. I). Enzima care scindează maltoza în glucoză (p. 282), α-glicozidaza, sau *maltaza*, se găsește în drojdia de bere, în salivă, în sucul pancreatic și în cel intestinal. Maltoza este fermentată ușor de drojdie.

Celobioza, p.t. 225° (anomerul β) (v. structura și unele proprietăți la p. 280) se obține sub formă de octaacetat prin acetoliza celulozei cu anhidridă acetică și acid sulfuric (Franchimont, 1879). Deacetilarea octaacetatului reușește cel mai bine, după metoda lui Zemplen, amestecînd soluția sa în cloroform, cu o soluție de puțin sodiu metalic într-un exces de metanol. Sub acțiunea catalitică a metoxidului de sodiu are loc transesterificare, cu formare de acetat de metil și de celobioză liberă.

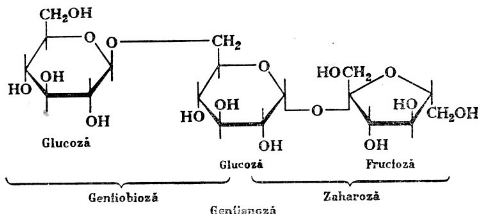
Celobioza nu este fermentată de drojdie; ea este scindată în două molecule de glucoză, de către β-glicozidaza din emulsină. Animalele superioare nu pot folosi celobioza ca aliment, din lipsa unei enzime capabile să o hidrolizeze. Melcii, omizile, viermii și multe microorganisme posedă o *celobiază*, precum și o enzimă care hidrolizează celuloza la celobioză *(celulază)*, ceea ce permite acestor viețuitoare să digere celuloza.

Lactoza, o galactozido-glucoză reducătoare (v. structura și unele proprietăți p. 281) cristalizează la temperatura camerei în anomerul α (monohidrat, p.t. 202°; $[\alpha]_D$ +85° → 55°), iar peste 93° în anomerul β (anhidru, p. t. 252°; $[\alpha]_D$ +35° → 55°). Lactoza este conținută în lapte în concentrație de 4—6% și se izolează prin concentrarea zerului. Formează cristale mărunte,

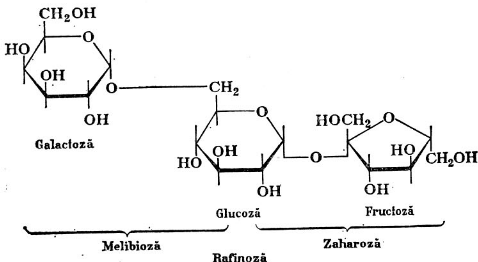
nisipoase, abia dulci. Lactoza se formează în glanda mamară din D-glucoza sîngelui, care suferă deci o inversie la unul din atomii asimetrici. Lactoza nu este fermentată de drojdii decît după o acomodare de mai multe generații; este însă transformată ușor în acid lactic de bacilii lactici.

Trizaharide și tetrazaharide. În natură se găsesc puține tri- și tetrazaharide, dintre care vom menționa aici cîteva.

Gentianoza este o trizaharidă nereducătoare izolată din gențiana galbenă și din alte specii de gențiane. Structura se poate deduce din acțiunea enzimelor, căci emulsina desprinde o moleculă de glucoză și dă zaharoză, iar invertaza elimină fructoză și dă gentiobioză:

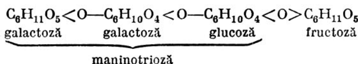


Rafinoza, o trizaharidă nereducătoare, a fost izolată din semințele de bumbac și din sfeclă, se obține însă cel mai bine din melasă, în care se concentrează în cursul fabricării zahărului. Prin hidroliză totală, rafinoza dă cîte o moleculă de galactoză, glucoză și fructoză. Invertaza o transformă în dizaharida *melibioză* și în fructoză; emulsina (care acționează în acest caz prin α-galactozidaza pe care o conține) desprinde restul de galactoză și dă zaharoză. Melibioza a fost studiată prin metodele folosite în clasa dizaharidelor, ajungîndu-se la o structură analoagă cu a gentiobiozei (legătură α-glicozidică 1—6, între galactoză și glucoză). De aici rezultă pentru rafinoză, structura:



Stahioza este o tetrazaharidă, singura mai bine cunoscută pînă în prezent: se găsește în tuberculele de *Stachys tuberifera*, în fasole, în soia, în trifoiul roșu și în măzăriche. Stahioza este nereducătoare și dă, prin hidroliză cu invertază, D-fructoză și trizaharida *maninotrioza*.

Aceasta are proprietăţi reducătoare şi trece, prin hidroliză cu acizi diluaţi, în D-glucoză şi în două molecule de D-galactoză. Grupa reducătoare se află în restul de glucoză. Stahioza are deci următoarea structură:



D. POLIZAHARIDE

Hidraţii de carbon care alcătuiesc grupa polizaharidelor au structură macromoleculară. Polizaharidele sînt mult răspîndite în natură, mai ales în vegetale. Celuloza este, dintre toate combinaţiile organice, aceea care se întîlneşte în cele mai mari cantităţi pe glob.

Prin hidroliză, polizaharidele se transformă în monozaharide. Se găsesc în natură polizaharide compuse din hexoze, din pentoze şi din derivaţi ai celor dintîi. Cele mai însemnate sînt cele două polizaharide derivînd de la D-glucoză, *celuloza* şi *amidonul.* Se mai întîlnesc, în vegetale, polizaharide compuse din D-galactoză, D-manoză şi D-fructoză, care poartă numele generic de *galactozani*, *manani* şi *fructozani.* Pentozanii cei mai răspîndiţi sînt *xilanii* şi *arabanii. Pectinele* conţin o polizaharidă alcătuită din resturi de acid galacturonic. Mult răspîndite în natură sînt şi unele polizaharide compuse din două sau mai multe monozaharide diferite.

Nu toate polizaharidele au aceeaşi funcţiune în plantă: unele servesc ca *rezerve* de hidraţi de carbon pentru embrion sau chiar pentru planta însăşi. Printre acestea se numără amidonul şi fructozanii. Alte polizaharide, numite „de schelet", au rolul de a conferi *soliditate mecanică* organelor în care se găsesc. Cea mai importantă dintre acestea este celuloza.

Celuloza

Celuloza este materialul din care sînt construiţi pereţii celulelor vegetale. Se găseşte adesea în plante în formă de *fibre.* Ea este intim amestecată cu cantităţi variabile de materii străine (incruste), anume cu alte polizaharide, cu lignină, grăsimi, răşini şi cu substanţe minerale. Îndepărtarea acestor materii străine nu este posibilă fără o modificare, mai mult sau mai puţin înaintată, a celulozei. Cea mai pură celuloză este aceea din fibrele vegetale textile, cum sînt perii seminţelor de bumbac, fibrele din tulpina de ramie (crescînd în Asia orientală) şi fibrele de in.

Pentru prepararea celulozei pure se porneşte de la bumbac, al cărui conţinut în celuloză trece de 90%. Bumbacul se spală în condiţii blînde cu săpun, apoi cu hidroxid de sodiu şi se albeşte cu hipoclorit de sodiu. Dacă se urmăreşte izolarea celulozei într-o stare cît mai apropiată de cea naturală, se evită în operaţiile de purificare întrebuinţarea agenţilor oxidanţi, şi chiar tratarea cu hidroxid de sodiu se execută în absenţa oxigenului din aer, care în aceste condiţii vatămă molecula celulozei.

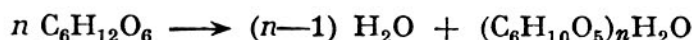
Celuloza „pură“ conţine 99,8 % celuloză insolubilă în hidroxid de sodiu de 17,5 % (numită α-celuloză, v. p. 303). Puterea reducătoare faţă de soluţia Fehling este minimă (cantitatea de cupru, în grame, redusă de 100 g celuloză, „indicele de cupru“, este de 0,17). Această celuloză conţine totuşi încă 0,26 % cenuşă. Despre celuloza din lemn v. p. 301.

Structura celulozei. 1. Prin hidroliză cu acid clorhidric suprasaturat, celuloza se desface aproape cantitativ (96,5%), în D-glucoză (Willstaetter). Se poate admite, deci, că această polizaharidă este compusă numai din resturi de D-glucoză.

2. Prin hidroliză în condiţii diferite, tot cu acid clorhidric, se formează alături de glucoză o dizaharidă, *celobioza*, o trizaharidă, *celotrioza*, o tetrazaharidă, *celotetraoza*, precum şi o oligozaharidă mai înaltă, probabil o hexazaharidă (Zechmeister). Aceste combinaţii cristalizate (celodextrine) sînt fragmente ale macromoleculei primitive de celuloză. Puterea rotatorie mică a acestor compuşi este o indicaţie că resturile de glucoză care le compun sînt legate β-glicozidic.

Celuloza suferă prin tratare cu anhidridă acetică şi clorură de zinc sau acid sulfuric o acetoliză, ducînd la *octaacetilcelobioză.* Afară de aceasta se mai formează şi derivaţii acetilaţi ai celotriozei şi ai celotetraozei. Celobioza se formează, de asemenea, din celuloză, şi sub influenţa unei enzime, celulaza.

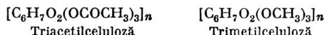
3. Formula empirică a celulozei este $C_6H_{10}O_5$. Faptul că celuloza nu se topeşte la încălzire, ci se descompune, apoi caracterul coloid al soluţiilor acestei substanţe sînt semnele unei structuri macromoleculare. Ne putem imagina deci molecula de celuloză rezultată din împreunarea unui număr mai mare de molecule de glucoză, prin eliminare de apă:



$$n\, C_6H_{12}O_6 \longrightarrow (n-1)\, H_2O + (C_6H_{10}O_5)_nH_2O$$

Cum *n* (gradul de polimerizare) este mare, molecula de apă din formula de mai sus nu poate fi decelată cu ajutorul analizei elementare, aşa că formula celulozei este destul de exact redată prin: $(C_6H_{10}O_5)_n$.

4. Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$ al moleculei de celuloză, provenit dintr-o glucoză, conţine trei grupe OH alcoolice. Aceasta se deduce din faptul că celuloza se poate transforma într-un triacetil-derivat, într-un trimetil-derivat şi în



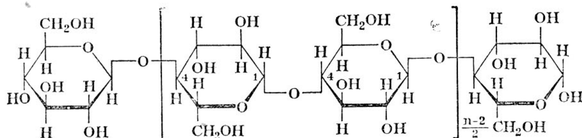
$[C_6H_7O_2(OCOCH_3)_3]_n$ — Triacetilceluloză; $[C_6H_7O_2(OCH_3)_3]_n$ — Trimetilceluloză

alţi esteri şi eteri. Şi aceşti compuşi au structură macromoleculară, căci nu se topesc la încălzire, ci se carbonizează cînd sînt încălziţi peste 300°. Prin hidroliza trimetilcelulozei, cu acizi, se obţine 2,3,6-trimetilglucoza, la fel ca din octametilmaltoză (p. 279) şi din octametilcelobioză.

5. În celobioză cele două resturi de glucoză sînt conţinute în forma piranozică şi sînt unite prin legături β-glicozidice. Unul din resturile de β-D-glucoză este legat prin hidroxilul său glicozidic, de la C^1, de hidroxilul din poziţia 4 a celuilalt rest de D-glucoză. Se poate admite că toate resturile de glucoză, din macromolecula celulozei, sînt unite între ele în poziţiile 1,4, prin legături β-glicozidice. Dacă celuloza ar conţine legături α-glicozidice, acestea

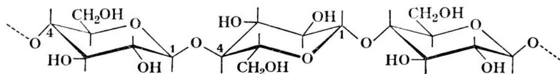
ar putea fi uşor recunoscute, căci ele se hidrolizează mult mai repede (maltoza se hidrolizează cu viteză mai mare decît celobioza).

Din toate acestea rezultă că celuloza este compusă din *macromolecule filiforme*, în care resturile de D-glucopiranoză sînt unite β-glicozidic, în poziţiile 1,4, prin atomi de oxigen, şi sînt deci rotite, unul faţă de altul, cu 180° (Haworth, Freudenberg):



Macromolecula celulozei

Dacă se ţine seama şi de *conformaţia* ciclurilor de D-glucopiranoză (v.p. 220), legate β-glicozidic, se ajunge la următoarea formulă reprezentînd un fragment dintr-o macromoleculă de celuloză:



6. La stabilirea structurii celulozei a fost de mare ajutor spectrul de raze X (Sponsler şi Dore, 1926). Cu tot aspectul ei amorf, celuloza se comportă faţă de razele X ca o substanţă cristalină. Celula elementară a reţelei cristaline este străbătută de cinci macromolecule. Dimensiunile celulei elementare sînt indicate în figura 10 (p. 292). Perioada de identitate, în sensul lungimii fibrei *(b)*, este de 10,3 Å şi corespunde lungimii unui rest de celobioză, ţinîndu-se seamă de forma scaun a inelelor din resturile de glucoză (O, Hassel).

Spectrul de raze X este interpretat cel mai bine (după K.H. Meyer, 1937) prin ipoteza că macromoleculele vecine paralele din fibră sînt orientate alternativ în sens opus, aşa cum se arată în figura 10. O confirmare prin altă metodă a acestei orientări alternante a macromoleculelor lipseşte pînă acum. Celulozele din diferite plante au spectre de raze X identice.

Spre deosebire de cristalele combinaţiilor cu molecule mici obişnuite, care cuprind o singură sau mai multe molecule în celula elementară, macromolecula celulozei nu este conţinută într-o singură celulă elementară, ci se prelungeşte prin multe celule. Prin metoda razelor X nu se poate determina lungimea macromoleculelor celulozei. Acestea au lungimi inegale şi sînt astfel repartizate în fibre, încît marginile lor nu sînt situate într-un plan şi deci nu dau naştere unor pete de interferenţă în spectrul de raze X.

Din cercetarea spectrelor de raze X mai rezultă că macromoleculele nu sînt aşezate paralel pe toată lungimea lor, ci numai în anumite regiuni numite *cristalite*. În alte regiuni macromoleculele au o aşezare neregulată, amorfă,

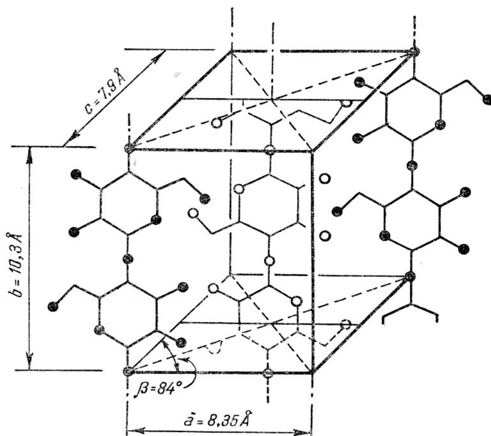


Fig. 10. Reprezentarea spațială a celulei elementare a celulozei.

lăsînd goluri între ele (v. fig. 11). După cum petele din spectrul de raze X sînt nete sau difuze se poate deduce gradul de orientare, mai mult sau mai puțin avansat, al macromoleculelor. Cu cît cristalitele reprezintă un procent mai mare din totalul fibrei, cu atît rezistența mecanică a fibrei este mai bună. Mai multe cristalite (numite și *microfibrile* sau *miceli*) formează o *fibrilă*; aceasta este componenta vizibilă la microscop a fibrei. Figura 12 este reproducerea unei fotografii, obținută cu microscopul electronic, a unei fibrile de celuloză.

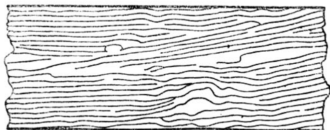


Fig. 11. Schemă reprezentînd porțiuni cristaline, cu orientare paralelă a macromoleculelor, și porțiuni amorfe, în fibrila de celuloză.

7. *Determinarea gradului de polimerizare.* Pentru cunoașterea structurii celulozei este necesar să se determine numărul de resturi de glucoză, $C_6H_{10}O_5$, ce fac parte din macromoleculă, adică gradul de polimerizare, *n*. (Deși celuloza rezultă dintr-o reacție de policondensare, se utilizează și în cazul acesta termenul *grad de polimerizare*, prin analogie cu polimerii vinilici.) Gradul de polimerizare se poate afla din greutatea moleculară, prin împărțirea acesteia la greutatea unui rest, $C_6H_{10}O_5$, care este 162.

În orice determinare de greutate moleculară trebuie să se țină seama de faptul că macromoleculele celulozei native (ca dealtfel ale celor mai

multe combinaţii macromoleculare naturale sau sintetice) nu sînt egale între ele. Mai mult încă decît celuloza nativă, celuloza tratată prin diverse procedee tehnice (dizolvare urmată de precipitare, albire etc.) şi la fel derivaţii celulozei (esterii, eterii) sînt amestecuri compuse din macromolecule construite după acelaşi principiu, dar de lungime diferită, deci neomogene în ce priveşte gradul de polimerizare (*combinaţii polidisperse*). Prin metodele pentru determinarea greutăţii moleculare se măsoară deci *greutăţi moleculare medii* şi, din acestea, se calculează *grade de polimerizare medii*.

Metodele pentru determinarea greutăţii moleculare la compuşii macromoleculari au fost expuse în vol. I.

Metoda presiunii osmotice, deşi cea mai sigură pentru astfel de determinări, nu este aplicabilă direct în cazul celulozei, fiindcă membranele semipermeabile utilizate în această metodă sînt de obicei tocmai membrane de celuloză (celofan), ce nu pot fi puse în contact cu dizolvanţii celulozei. Metoda aceasta este însă de mare utilitate pentru stabilirea etaloanelor necesare în metoda viscozităţii.

Metoda viscozităţii, introdusă de Staudinger, se bazează pe relaţia simplă dintre viscozitatea intrinsecă $[\eta]$, a soluţiei de celuloză, şi greutatea moleculară (M):

$$[\eta] = K_m M$$

sau pe alte relaţii empirice asemănătoare.

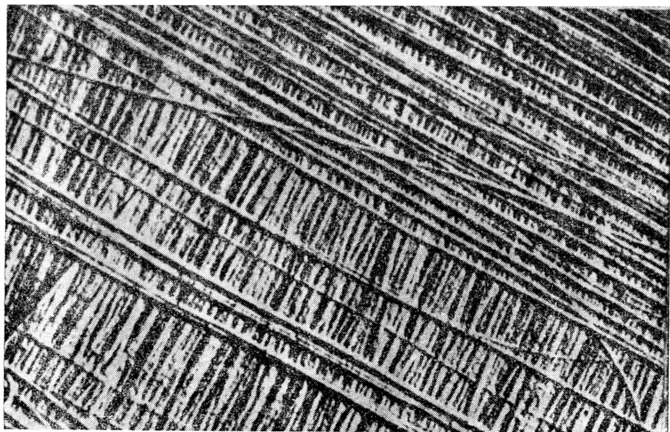


Fig. 12. Micrografie obţinută cu microscopul electronic, a unei microfibrile din peretele unei celule de *Chaetomorpha melagonium* (mărire 30 000; umbrită cu Pd-Au). Microfibrilele au diametre de circa 200 Å şi sînt aşezate în două straturi, încrucişate la circa 90° (după R. D. Preston).

Viscozitatea soluţiilor de celuloză se determină uşor, cu o aparatură simplă. Se lucrează fie cu o soluţie de celuloză în reactivul de oxid cupric şi amoniac, „soluţia cuproxam" (v. p. 299), fie, după o metodă mai nouă, cu o soluţie de oxid cupric în etilendiamină.

Pentru aplicarea metodei trebuie să se cunoască constanta K_m. Aceasta se află pornindu-se de la un derivat al celulozei solubil într-un dizolvant nepolar. Se determină greutatea moleculară a acestui derivat prin metoda osmotică şi apoi se prepară, *din aceeaşi mostră de celuloză*, o soluţie în cuproxam şi se determină viscozitatea acesteia. Cunoscîndu-se M, constanta K_m rezultă din ecuaţia de mai sus. Derivatul de celuloză, folosit în această operaţie de determinare a constantei, trebuie să fie obţinut fireşte printr-o reacţie în care nu se modifică gradul de polimerizare, n, al celulozei. Dacă se iau anumite precauţii, condiţia este îndeplinită de trinitratul de celuloză, ale cărui soluţii în acetonă se pretează bine la determinări osmotice.

Operaţiile acestea au fost efectuate pe numeroase celuloze naturale şi tehnice. În tabela 11 se indică o serie de astfel de determinări (după H. Mark şi colaboratori, 1953). (Valorile constantei K_m, ale soluţiilor în CuO-Et. diam., ce rezultă din aceste determinări, prin comparaţie cu greutăţile moleculare determinate osmotic la nitraţii respectivi, sînt: $8{,}07 \cdot 10^{-3}$ pentru n pînă la 300 şi $6{,}4 \cdot 10^{-3}$ pentru $n = 300—3\,000$.)

Tabela 11

Greutăţi moleculare şi grade de polimerizare, ale unor celuloze tehnice

	Greutate moleculară		Grad de polimerizare n
	Osmotic cu trinitrat de celuloză în acetonă	Viscozimetric cu celuloză în CuO-Et. diam.	
Mătase viscoză	34 000	18 600	115
Linters, tratat [1]	54 000	29 000	180
Mătase viscoză	80 000	43 000	265
Mătase (cord) p. anvelope	90 000	49 000	300
Mătase (cord) p. anvelope	137 000	74 000	460
Linters tratat [1]	165 000	89 000	550
Celuloză din lemn	194 000	105 000	650
Celuloză din lemn, 91,5 α	240 000	130 000	800
Celuloză din lemn, 94,5 α	270 000	146 000	900
Linters	292 000	158 000	975
Celuloză din lemn, 99 α	300 000	162 000	1 000
Celuloză din lemn, specială	375 000	203 000	1 250
Linters pentru acetilare	430 000	232 000	1 430
Linters	530 000	286 000	1 765
Bumbac pentru nitrare	700 000	378 000	2 330
Linters neînălbit	810 000	438 000	2 700
Linters neînălbit	1 000 000	541 000	3 330

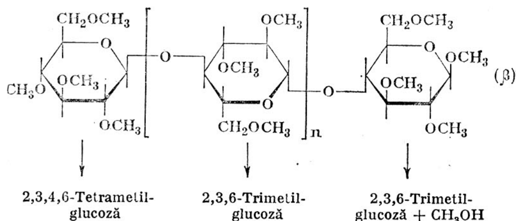
[1] recuperat din alcali-celuloză maturată. Prin *linters* se desemnează fibrele scurte (1—5 mm), inapte pentru scopuri textile dar adecvate pentru prelucrare chimică, ce însoţesc fibrele normale (30—50mm) pe fructul bumbacului.

Metoda viscozității (bazată indirect pe determinări osmotice) este metoda cea mai mult utilizată în tehnică, pentru determinarea greutății moleculare a celulozei.

Alte două metode fizice, *metoda difracției luminii* (Debye) și *metoda ultracentrifugării* (Svedberg și Gralen) au fost de asemenea aplicate la determinarea greutății moleculare a celulozei. Metoda ultracentrifugării duce la valori ale greutății moleculare mult mai mari decît cele obținute la aceleași mostre de celuloză prin metoda viscozității. Cauza acestor divergențe este încă nelămurită; este posibil ca în soluția folosită în determinările cu ultracentrifuga să se producă asociații moleculare, ce nu au loc în soluțiile foarte diluate, utilizate de metoda viscozimetrică.

Metodele chimice pentru determinarea greutății moleculare prezintă un deosebit interes, fiindcă fac posibilă o verificare a rezultatelor metodelor fizice.

Metoda grupelor marginale (Haworth, 1928) pornește de la celuloză complet metilată. Din formulă (p. 291) se vede că toate resturile de glucoză din moleculă conțin trei grupe OH alcoolice, cu excepția restului de glucoză de la marginea nereducătoare a moleculei, care conține patru grupe OH. Prin hidroliza acidă a celulozei complet metilate se va obține deci, alături de multă 2,3,6-trimetilglucoză, puțină 2,3,4,6-tetrametilglucoză (restul de glucoză de la marginea reducătoare a moleculei dă tot trimetilglucoză, căci grupa CH_3 de la hidroxilul glicozidic se elimină la hidroliza acidă):



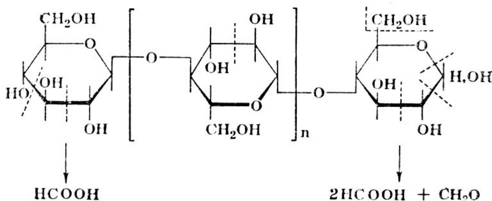
Din proporția de tetrametilglucoză, față de trimetilglucoza formată, se poate ușor calcula gradul de polimerizare al celulozei inițiale.

Metoda a fost aplicată întîi la o trimetil-celuloză preparată dintr-un acetat de celuloză tehnic. S-a lucrat în modul acesta din cauză că celuloza nativă este greu de metilat complet, în timp ce acetatul de celuloză se transformă ușor în trimetil-celuloză prin tratare cu sulfat de metil și alcalii. S-a obținut astfel un produs ce dădea la hidroliză 0,6% tetrametil-glucoză. De aici rezultă, pentru trimetil-celuloza inițială, gradul de polimerizare circa 200, o valoare plauzibilă pentru un material tehnic de acest fel. Încercările de a extinde metoda la celuloză nativă au arătat la început că nu se obțin cantități dozabile de tetrametil-glucoză. În realitate procentul de tetrametil-glucoză formată este foarte mic (0,05% la o celuloză cu gradul de polimerizare 2000). Perfecționîndu-se tehnica de determinare a tetrametil-glucozei, prin folosirea cromatografiei pe hîrtie, s-a reușit punerea în evidență a grupelor marginale chiar la celuloze cu greutate moleculară mare (McGilvray, 1953). Greutățile moleculare determinate astfel sînt compatibile cu cele măsurate osmotic și viscozimetric. Din aceste lucrări reiese că macromoleculele celulozei au catene liniare foarte lungi neramificate și neciclice.

S-au făcut și încercări de a determina grupele aldehidice (semiacetalice) de la marginea reducătoare a macromoleculei de celuloză, utilizînd de exemplu titrarea cu iod în soluție alcalină (v. p. 224). Rezultatele obținute au fost în general nesatisfăcătoare din cauza unor reacții secundare.

Toate metodele pentru determinarea greutății moleculare a celulozei care folosesc soluții bazice (cum sînt soluții cuproxam sau soluții de hidroxid de sodiu, în metoda metilării) suferă din cauza intervenției oxigenului din aer, care produce o rupere a macromoleculelor. De aceea, la aplicarea acestor metode, se lucrează într-o atmosferă de gaz inert.

Tot în categoria metodelor chimice pentru determinarea greutății moleculare se clasează *metoda oxidării cu acid periodic*. În timp ce toate resturile macromoleculei sînt atacate de acest oxidant (fiindcă au două grupe OH vecine), numai grupele marginale dau acid formic și anume grupa nereducătoare o moleculă, iar grupa reducătoare două (aceasta din urmă mai dă naștere și unei molecule de formaldehidă) (v. p. 227). Prin dozarea acidului formic se poate deci aprecia mărimea macromoleculei:



O celuloză, cercetată pe această cale, a arătat gradul de polimerizare 1000 (Hirst, 1945).

8. *Discuția structurii celulozei*. Un număr mare de fapte dovedesc că celuloza este compusă din macromolecule filiforme, construite din resturi de D-glucopiranoză, unite β-glucozidic prin pozițiile 1,4, în modul formulat la p. 291. Gradul de polimerizare al celulozei naturale este de cel puțin 3000 (la fibrele de in, iută și ramie). Ținînd seamă de dimensiunile celulei elementare (fig. 10, p. 292), o macromoleculă cu acest grad de polimerizare are, în stare întinsă, lungimea de 1,5μ și ar putea fi văzută la microscop, dacă nu ar fi atît de subțire.

Un alt fapt important, ce se desprinde din tabela p. 294, este marea variație a greutății moleculare la diferitele celuloze. Termenul *celuloză* nu desemnează deci un compus unitar, ca în cazul substanțelor pure obișnuite, ci o categorie de substanțe cu molecule construite după același principiu, dar variind considerabil prin mărimea lor. Varietatea aceasta de grade de polimerizare se explică prin ușurința relativă cu care se rup macromoleculele celulozei prin hidroliză acidă, oxidare sau chiar numai prin mijloace mecanice (de ex. prin ultrasunet sau în moara coloidă, în care fibra de bumbac este pulverizată pînă la particule de 0,1 μ și chiar mai mici).

Acizii, de exemplu acidul sulfuric normal, la temperatura de 53°, dă produși de hidroliză (hidroceluloze, v. p. 299), cu grade de polimerizare cu atît mai mici, cu cît acțiunea acidului a fost mai lungă (Staudinger):

Timp, în ore:	0	1	6	24	120	1200
Grad de polimerizare, *n*:	1710	790	445	270	175	150

Se obține astfel *o serie polimer-omoloagă* de celuloze.

În diferitele procedee tehnice în care celuloza este tratată cu acizi, sau vine în contact simultan cu baze tari și cu oxigen molecular, de exemplu în cursul albirii cu o soluție bazică de hipoclorit, se produc ruperi ale macromoleculelor, cu o scădere corespunzătoare a gradului de polimerizare (bazele singure nu hidrolizează legăturile glicozidice din celuloză). Celuloza din lemn are grade de polimerizare mai mici decît celuloza din bumbac și in, din cauza tratamentului energic la care este supusă în cursul fabricării.

Celulozele cu grade de polimerizare diferite se deosebesc prin anumite proprietăți fizice ale lor, de ex. prin rezistența mecanică, îmbibarea cu dizolvanți și solubilitate. Proprietățile chimice nu sînt influențate decît puțin de mărimea macromoleculei; seriile polimer-omoloage se aseamănă deci, în această privință, cu seriile omoloage obișnuite.

Proprietăți fizice și reacții. 1. Celuloza nu are punct de topire; încălzită în absența aerului se carbonizează; încălzită sub presiune redusă, în anumite condiții, suferă depolimerizare, trecînd în glucozan (p. 233).

2. *Rezistența mecanică* mare, la rupere, este o calitate a fibrelor de celuloză, esențială pentru funcțiunea lor în plantă și pentru utilizarea lor ca materie primă pentru textile. Rezistența este determinată, în primul rînd, de lungimea macromoleculelor, în al doilea rînd, de orientarea lor paralelă. Macromoleculele sînt unite între ele, în porțiunile cu orientare paralelă ale fibrei (în cristalite, v. p. 291), prin legături de hidrogen între grupele HO. Aceste legături transversale față de axa fibrei sînt slabe dar numeroase, așa că acțiunea lor se însumează; ele contribuie la rezistența mecanică generală a fibrei, împiedicînd alunecarea macromoleculelor unele în raport cu altele. Mătasea artificială este mai puțin rezistentă la tracțiune decît fibra de bumbac naturală, nu numai din cauză că macromoleculele ei sînt mai scurte, dar mai ales din cauză că macromoleculele sînt orientate paralel pe porțiuni mai puțin extinse decît în fibra naturală.

Celulozele degradate, cu grad de polimerizare mai mic decît 100, nu pot forma fibre sau filme. Cînd *n* are valori între 200 și 500, rezistența la tracțiune se mărește mult; cînd *n* are valori între 500 și 700, rezistența se mărește numai puțin. Celulozele cu $n > 700$ au aproape aceeași rezistență la tracțiune ca fibrele naturale cu grad de polimerizare mare. Din cauza aceasta nu se fabrică fibre artificiale cu *n* mai mare decît 500 (ceea ce dealtfel ar prezenta dificultăți din cauza viscozității mari a soluțiilor respective). Cele mai multe fibre artificiale au grade de polimerizare cuprinse între 250 și 500.

3. *Îmbibare și dizolvare. a.* O proprietate neașteptată a celulozei este completa ei insolubilitate în apă. Marele număr de atomi de oxigen din moleculă (cîte trei grupe HO alcoolice și doi atomi O cu funcție de eter, la fiecare

rest de glucoză) ar motiva dimpotrivă o mare solubilitate în apă, prin analogie cu alți compuși polihidroxilici.

Insolubilitatea în apă este determinată de numărul mare de legături de hidrogen dintre macromolecule. Apa nu este capabilă să rupă aceste legături și să solvateze macromoleculele. Dizolvarea substanțelor compuse din macromolecule filiforme este precedată de o îmbibare sau umflare, în cursul căreia macromoleculele se înconjură cu molecule de dizolvant și se depărtează progresiv unele de altele pînă ajung să se miște liber în soluție. Este evident că apa nu poate efectua o asemenea îmbibare completă a macromoleculelor celulozei.

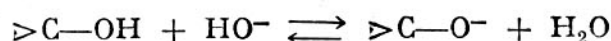
Apa produce numai o *îmbibare limitată* a celulozei. Păstrate în aer de umiditate normală, fibrele de celuloză absorb 7—8% apă. Cantitatea de apă absorbită crește la 22—24% cînd aerul este saturat cu vapori de apă. Celuloza este deci higroscopică. Această îmbibare provoacă o mică creștere a diametrului fibrei, lungimea rămînînd neschimbată. Spectrul de raze X al celulozei îmbibate cu apă este identic cu al celulozei uscate; apa se fixează deci numai la partea exterioară a cristalitelor ajungînd cel mult pînă în regiunile amorfe, mai puțin compacte, ale fibrei (v. fig. 11). Coloranții se fixează tot numai pe suprafața exterioară a cristalitelor și în regiunile neparalele ale fibrei.

b. Soluțiile de hidroxid de sodiu produc o îmbibare a fibrei de celuloză mult mai puternică decît apa, dar tot limitată. S-a dovedit (prin spectre de raze X) că soluțiile de hidroxid de sodiu de concentrație peste 10% pătrund și în interiorul cristalitelor („îmbibare intramicelară“).

Pe acest fenomen se bazează procedeul tehnic al *mercerizării*. Fibra de bumbac puternic întinsă (spre a evita scurtarea produsă de umflarea excesivă) se tratează cu o soluție de hidroxid de sodiu de circa 17%, care cauzează o îmbibare puternică. După aceea, hidroxidul de sodiu se îndepărtează complet prin spălare cu apă.

Fibra mercerizată este lucioasă și fixează mai bine apa (30—50%) și coloranții, decît fibra inițială. Prin operația mercerizării, celuloza se transformă în *hidrat-celuloză* (v. mai jos).

c. Între soluția concentrată de hidroxid de sodiu și celuloză se produce o reacție în care se formează *celuloză sodată* („alcali-celuloză“). Reacția este o neutralizare:



$$>C{-}OH + HO^- \rightleftarrows >C{-}O^- + H_2O$$

iar celuloza sodată are caracterul unui alcoxid, căci ea reacționează cu sulfatul de metil și cu sulfura de carbon întocmai ca alcoxizii obținuți din alcoolii simpli. Celuloza sodată ce ia naștere în aceste condiții are compoziția: 1 mol $C_6H_{10}O_5$: 1 mol NaOH. Cu apă în exces celuloza sodată suferă hidroliză, ca orice alcoxid, regenerînd celuloza (sau mai exact hidrat-celuloză).

Faptul că soluția de hidroxid de sodiu îmbibă mult mai tare celuloza decît apa curată se explică prin aceea că anionul format, fiind macromolecular, nu se poate deplasa liber în soluție. De aceea, cationii Na^+, atrași de anion, pătrund printre macromolecule, aducînd firește cu ei apa de solvatare (echi-

libru Donnan). Prin aceasta macromoleculele se depărtează unele de altele, fibra se umflă.

d. Dacă volumul cationului este destul de mare sau cationul este puternic hidratat sau, în sfîrșit, gradul de polimerizare al celulozei este mic, îmbibarea progresează pînă ce macromoleculele pierd contactul unele cu altele, se dizolvă. Unele baze cuaternare de amoniu, cum sînt hidroxidul de dibenzil-dietil-amoniu și hidroxidul de tetraetil-amoniu, cu cationi voluminoși (nu însă hidroxidul de tetrametil-amoniu, cu volum mai mic) dizolvă celuloza nativă.

Celulozele degradate (cu grad de polimerizare n sub 300) se dizolvă chiar în NaOH 2,5 N, rece (la cald solubilitatea scade mult din cauza deshidratării cationului). Hidroxidul de litiu, cu un cation mai puternic hidratat decît al hidroxidului de sodiu și deci cu volum mai mare, dizolvă celuloze pînă la n circa 470.

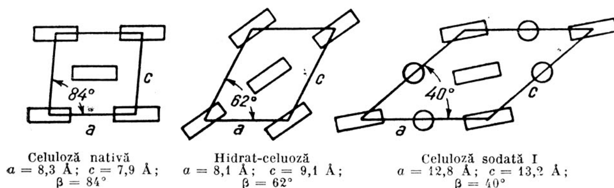
e. Dizolvantul clasic al celulozei, *soluția cuproxam*, se obține prin dizolvarea hidroxidului cupric, $Cu(OH)_2$, într-o soluție concentrată de amoniac (Schweizer, 1857). Această soluție conține hidroxid tetrammino-cupric, $[Cu(NH_3)_4]^{2+}\ 2HO^-$, care este o bază puternică. Dizolvarea celulozei în acest reactiv, precedată de o îmbibare puternică, este datorită cel puțin în prima fază tot volumului mare al cationului. Amoniacul poate fi înlocuit prin unele amine (p. 294). Prin diluarea acestor soluții cu apă sau prin neutralizare cu acizi diluați ele precipită hidrat-celuloză. Sînt indicații experimentale că se formează un complex între cupru și două grupe HO vecine ale resturilor de glucoză din celuloză, dar structura exactă a acestor complecși nu este cunoscută.

f. Mai trebuie adăugat că nu numai bazele, ci și oxiacizii anorganici concentrați, ca acidul fosforic, acidul sulfuric și soluția de clorură de zinc, îmbibă puternic și dizolvă celuloza. Totodată se produce degradare hidrolitică rapidă (mai înceată la acidul fosforic). Așa de exemplu, prin tratarea hîrtiei cu acid sulfuric conc., celuloza se îmbibă mult și o parte din ea se hidrolizează dînd celuloze cu grade de polimerizare mici, hemicoloide, cleioase, care, după spălarea acidului cu apă, lipesc fibrele de celuloză în tre ele. Se obține astfel o hîrtie translucidă, impermeabilă, pergamentul. Cartonul îmbibat cu o soluție de clorură de zinc, apoi presat puternic și spălat cu apă, dă naștere, în mod asemănător, unui material dur și rezistent, *fibra vulcan*, întrebuințat la fabricarea de geamantane și roți dințate.

Dacă se prelungește acțiunea acidului sulfuric conc. sau a clorurii de zinc asupra celulozei, aceasta se dizolvă. Prin precipitarea cu apă se obțin celuloze cu grad de polimerizare mic și neunitar (*hidroceluloze*).

4. *Hidrat-celuloză. Oxiceluloză.* Numele (nepotrivit) de hidrat-celuloză se aplică celulozei precipitate din soluțiile ei bazice, despre care s-a vorbit mai sus, sau din viscoză (p. 303), precum și bumbacului mercerizat, adică unor materiale de mare însemnătate tehnică. Din punct de vedere chimic această celuloză regenerată se deosebește de cea naturală numai prin reactivitate puțin mai mare. Gradul de polimerizare este în general neschimbat sau numai puțin micșorat. Spectrul de raze X este însă diferit. În figura 13 sînt reprezentate secțiuni transversale (secțiuni a/c, în fig. 10) prin celulele elementare ale

celulozei native, ale hidrat-celulozei şi ale celulozei sodate (dreptunghiurile mici reprezintă cele cinci macromolecule dintr-o celulă elementară, iar cercurile ioni de sodiu).



Celuloză nativă $a = 8{,}3$ Å; $c = 7{,}9$ Å; $\beta = 84°$ — Hidrat-celuoză $a = 8{,}1$ Å; $c = 9{,}1$ Å; $\beta = 62°$ — Celuloză sodată I $a = 12{,}8$ Å; $c = 13{,}2$ Å; $\beta = 40°$

Fig. 13.

Termenul de *oxiceluloză*, imperfect definit, se aplică celulozei care a suferit alterări prin oxidare. Acestea se produc uşor mai ales în prezenţa bazelor (v. p. 297), de exemplu la albirea, obişnuită în tehnică, cu hipocloriţi.

Acţiuni chimice minore pot produce o scădere considerabilă a gradului de polimerizare. Pentru a rupe o macromoleculă de celuloză (probabil între atomii 2 şi 3 ai unui rest de glucoză) sînt necesari patru atomi de oxigen. Admiţînd o celuloză cu gradul de polimerizare $n = 3\,000$ (gr. mol. = 486 000), se vede uşor că 64 g oxigen pot reduce la jumătate gradul de polimerizare a 486 kg fibră. Din cauza aceasta, modificările chimice suferite de celuloză, la trecerea în oxiceluloze sau în hidroceluloze, nu pot fi decelate prin metode analitice chimice. Ele pot fi însă uşor constatate prin metode fizico-mecanice, de ex. prin scăderea rezistenţei la rupere etc.

5. *Derivaţi ai celulozei.* Celuloza formează eteri şi esteri, ultimii atît cu acizi anorganici cît şi organici. Mulţi dintre ei au mare importanţă tehnică.

Fiecare rest de glucoză, din macromolecula de celuloză, conţine trei grupe hidroxil, care pot fi alchilate sau acilate total, sau parţial, numai două sau una singură. În asemenea reacţii de substituţie incompletă, grupele HO ce reacţionează pot fi repartizate neuniform, de-a lungul macromoleculei sau a fibrei, ceea ce se întîmplă mai ales atunci cînd îmbibarea fibrei cu reactant, înainte de reacţie, nu a fost completă. Reacţiile macromoleculelor şi fibrilelor de celuloză au deci un caracter local *(reacţii topochimice)*.

La produşii de acilare sau alchilare incompletă ai celulozei s-au observat unele anomalii aparente ale solubilităţii. La acetilarea blîndă, progresivă, a celulozei se obţin întîi produşi mai solubili în apă, în loc ca solubilitatea să scadă, cum ar fi de aşteptat din cauza împuţinării grupelor hidroxil. Cînd substituţia atinge proporţia: o grupă acetil la un rest de glucoză, produsul este complet solubil în apă. Dacă se continuă acetilarea, solubilitatea în apă scade; produsul diacetilat este insolubil în apă dar este solubil în acetonă. Maximul de solubilitate în acetonă se atinge cînd proporţia medie este 2,3 resturi acetil la un rest de glucoză. În sfîrşit, triacetatul de celuloză este insolubil în acetonă, dar este solubil la cloroform. (Despre consecinţele tehnice ale acestei comportări, v. p. 305). La fel se comportă eterii celulozei: o metil-celuloză avînd în medie 1,5 grupe metil la un rest de glucoză este solubilă în apă rece, în timp ce produsul complet metilat nu este solubil decît în cloroform sau în piridină.

Pentru a înțelege fenomenul ne vom aminti că insolubilitatea celulozei este datorită numeroaselor legături de hidrogen între macromoleculele paralele. Prin acilare sau alchilare parțială, orientarea paralelă este deranjată și grupele OH nereacționate devin mai accesibile moleculelor de apă, deci solubilitatea crește. Cînd prin alchilare sau acilare mai avansată numărul grupelor OH scade mult, solubilitatea în apă firește descrește din nou, în schimb compușii obținuți se dizolvă în dizolvanți organici.

6. Enzima care hidrolizează celuloza, *celulaza*, nu se găsește în sucul digestiv al animalelor superioare. De aceea, aceste animale nu pot utiliza celuloza pentru hrana lor. Unele animale inferioare secretează însă celulaze (v. p. 287), la fel și numeroase bacterii mult răspîndite în natură, printre care merită să fie menționate bacteriile care produc putrefacția plantelor.

Studiul sintezei celulozei de către *Acetobacter acetigenum* și *Acetobacter xylinum* a arătat că intermediar se formează glucoză-1-fosfat, provenit din glucoză și acid adenosin-trifosforic.

Tehnologia celulozei și a derivaților ei. Celuloza este materia primă a numeroase și importante industrii. Unele dintre ele, cum sînt industriile textile, folosesc fibre naturale (bumbac, in, cînepă, iută etc.), supunîndu-le unor transformări mai mult mecanice. Altele, cum sînt fabricațiile fibrelor artificiale și ale esterilor celulozei, transformă celuloza pe cale chimică. Ne vom ocupa aici numai de acestea din urmă.

1. *Materia primă.* Ca materie primă, în industriile de prelucrare chimică ale celulozei, se utilizează mai ales *celuloza din lemn*, și mult mai rar bumbacul. Se folosește și celuloza din paie, din diferite ierburi și din stuf (*Phragmites communis*).

Lemnul este un agregat compact de celule și de canale sau vase prin care circulă seva plantei. Aceste vase sînt construite din mai multe celule suprapuse, între care dispar pereții despărțitori (trahee). La conifere, vasele se compun din celule unice, alungite (traheide).

Celulele plantelor tinere sînt umplute cu protoplasmă, iar pereții lor, foarte subțiri, sînt constituiți din pectine (v. p. 321). În plantele mature apar, în interiorul celulelor, mai multe membrane groase, aplicate ca o căptușeală pe peretele primar al celulei și care umplu, cu timpul, cea mai mare parte din spațiul celulei. Membranele acestea secundare sînt compuse din celuloză, lignină și din alte substanțe de însoțire ale celulozei, atît organice cît și anorganice, numite *incruste*. Celulele „lignificate", în modul acesta, nu mai conțin proteine decît în urme și sînt deci moarte.

În următoarea tabelă este redată compoziția procentuală aproximativă a cîtorva specii de lemn uscat. Cifrele au numai o valoare relativă, deoarece separarea analitică a celulozei de însoțitorii ei nu poate fi realizată perfect. În afară de componentele principale, indicate în tabelă, lemnul mai conține cantități mici (sub 1% din total) de rășini, ceruri și grăsimi.

Tabela 12

Compoziția cîtorva specii de lemn

	Brad	Molid	Pin	Fag	Mesteacăn	Plop
Celuloză	50—54	52—55	53—54	46—49	45—49	46—52
Lignină	29—33	28—33	27—28	22—25	19—22	18—24
Hemiceluloză	7—9	8—10	8—10	15—17	18—21	15—18
Cenușă	0,1—0,4	0,2—0,4	0,2	0,3—0,5	0,2—0,5	0,4—0,5

După celuloză, cea mai importantă componentă a lemnului este *lignina* (v. p. 330), o combinație aromatică, macromoleculară, amorfă, care umple toate spațiile din jurul fibrelor de celuloză, unindu-le într-un agregat rigid. Lignina joacă deci un rol comparabil cu al cimentului, iar celuloza cu al fierului, în betonul armat.

În lemn se mai găsește intim amestecată cu celuloza, așa-numita *hemiceluloză*. Aceasta este un amestec complex de pentozani (xilani, arabani), hexozani (manani, metil-pentozani), acid poliuronic (pectine) și gume vegetale. Prin hidroliza hemicelulozei din lemn de plop s-au izolat: D-xiloză, L-arabinoză, D-galactoză, L-ramnoză, acid D-galacturonic, o xilobioză, precum și fracțiuni acide cu greutate moleculară mai mare, neidentificate. Hemiceluloza se deosebește de celuloză prin solubilitatea ei ușoară în soluții diluate de hidroxid de sodiu.

Celuloza nu poate fi separată ușor de lignină. Soluția cuproxam, de exemplu, nu dizolvă decît o mică parte a celulozei din lemn. Aceasta nu se poate obține liberă de celelalte componente ale lemnului, decît prin dizolvarea sau distrugerea ligninei. În laborator, celuloza din lemn se izolează cel mai bine cu o soluție apoasă de bioxid de clor, care nu oxidează decît puțin celuloza. Celulozele obținute pe această cale au grade de polimerizare (viscozimetrice) variind între 1 200 (molid), 1 300 (fag) și 1 400 (plop). Ținînd seama de faptul că, în acest proces, se produce o degradare parțială a macromoleculelor, se poate admite că celuloza are, în lemn, un grad de polimerizare de același ordin de mărime ca în fibrele textile vegetale.

2. *Procedee tehnice pentru obținerea celulozei din lemn.* În practică se utilizează, pe scară mare, mai ales două procedee tehnice, unul lucrînd în mediu acid, altul în mediu bazic.

a. Procedeul cu bisulfit constă în încălzirea sub presiune a lemnului, cojit și mărunțit, cu o soluție de sulfit acid de calciu. Se produce dezagregarea lemnului și se dizolvă toate componentele sale afară de celuloză. Soluția de bisulfit de calciu se prepară lăsînd să curgă apă peste piatră de var, în turnuri înalte, în contra-curent cu gaze de ardere conținînd bioxid de sulf. Soluția aceasta se pompează în „fierbătoare" căptușite cu cărămizi refractare sau mai bine cu oțel inoxidabil, avînd o capacitate de 200—300 m^3, în care se află lemnul. Se încălzește cu aburi la 135—150° și 4—6 at, timp de 10—16 ore. Leșiile sulfitice, care constituie un deșeu al acestei fabricații, conțin lignina sub formă de acizi ligninsulfonici, în timp ce polizaharidele sînt hidrolizate pînă la monozaharide. Prin fermentarea leșiilor sulfitice cu drojdii ce obține etanol (6—10 litri la un m^3 de leșie).

b. Procedeul cu sulfat s-a dezvoltat dintr-un procedeu mai vechi de dezagregare a lemnului cu hidroxid de sodiu, în urma observației că un adaos de sulfură de sodiu (2% Na_2S, alături de 6% NaOH) mărește mult puterea de dezagregare a soluției. Fierberea are loc la 170—175° și 7—8 at și durează 4—6 ore. Rentabilitatea procedeului se bazează pe regenerarea sodei din leșiile reziduale. Pentru aceasta leșiile, bogate în materiale organice, se concentrează întîi sub presiune redusă și apoi în cuptoare rotative, iar reziduul se arde în cuptorul unui generator de abur, obținîndu-se astfel energia și aburii necesari fabricației. În cursul arderii finale se adaugă sulfat de sodiu, pentru a completa pierderile normale de alcalii. Sulfatul de sodiu este astfel redus la sulfură. Sărurile topite rămase de la această ardere, și care conțin mult carbonat de sodiu, se caustifică în mod obișnuit cu var stins.

Celuloza obținută prin procedeul sulfat este de culoare brună, în schimb are o mare rezistență mecanică și se utilizează de aceea pentru ambalaje (saci de hîrtie). Un inconvenient al procedeului cu sulfat este mirosul neplăcut al gazelor reziduale care conțin mercaptani.

Alte procedee de dezagregare, anume cu acid azotic, cu sulfit de sodiu (neutru) și cu clor au fost de asemenea aplicate pe scară industrială, fără să ajungă însă la o răspîndire largă.

Celuloza brută obținută prin aceste procedee este albită cu hipoclorit de calciu sau cu clor.

Celuloza din lemn are o fibră mai scurtă decît cea din bumbac, anume 2,6—3,8 mm la molid și 0,7—1,7 mm la fag.

Celuloza din lemn este neomogenă în ce privește gradul de polimerizare. Metoda convențională, pentru controlul conținutului în celuloză cu grad de polimerizare mare constă în tratarea cu hidroxid de sodiu de 17,5%, pînă la imbibiție. Partea insolubilă, numită α-celuloză, are grade de polimerizare mai mari decît aproximativ 100. Din soluția alcalină se precipită, cu acid acetic, β-celuloza, un hemicoloid cu $n = 10-100$; în soluție rămîne γ-celuloza, un amestec de oligozaharide cu $n < 10$. Calitatea celulozei se apreciază după procentul de α-celuloză. Celuloza obținută prin procedeul cu sulfit conține 87—95% α-celuloză; cea obținută prin procedeul cu acid azotic conține 98% α-celuloză.

α-Celuloza din lemn are, după Staudinger, un grad de polimerizare de circa 650 (procedeele cu sulfit sau sulfat), respectiv circa 900 și, în unele fabrici, chiar 1 200 (procedeul cu acid azotic) (v. și tabela p. 294). În procedeele obișnuite de fabricare a celulozei din lemn, are deci loc o degradare înaintată a macromoleculelor.

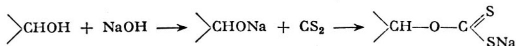
Zaharificarea lemnului, în scopul întrebuințării ca aliment, a fost realizată industrial fie cu acid clorhidric suprasaturat (procedeul Bergius), fie cu acid sulfuric diluat (procedeul Scholler-Tornesch). După primul procedeu se obține glucoză pură cristalizată, după cel de-al doilea o soluție diluată de glucoză, care se poate fermenta pentru a obține alcool.

3. *Fabricarea fibrelor artificiale* este cea mai importantă dintre industriile bazate pe prelucrarea celulozei. Principiul tuturor procedeelor de fabricație este același, anume: dizolvarea celulozei și comprimarea soluției, după filtrare, prin orificii fine, într-o baie în care celuloza se precipită (filare umedă). Firul încă semicoagulat este alungit printr-un dispozitiv mecanic, ceea ce are ca rezultat o orientare paralelă mai bună a macromoleculelor și o creștere însemnată a rezistenței la tracțiune (p. 297). Firul este apoi răsucit împreună cu alte fire și supus unei spălări și altor operații de finisaj.

În procedeele de fabricare ale mătăsii de acetat și a celei de nitrat de celuloză, care folosesc soluții de esteri ai celulozei în dizolvanți organici volatili, filarea se poate face și în aer, în care caz coagularea firului are loc prin evaporarea dizolvantului (filare uscată).

a. „Mătasea de cupru" se obține prin dizolvarea celulozei în soluție cuproxam și precipitarea într-o baie acidă, care conține și glicerină sau zahăr.

b. Procedeul viscozei (Cross și Bevan, 1893), cel mai răspîndit dintre procedeele pentru fabricarea mătăsii artificiale, pornește de la celuloză sodată, care se transformă, prin combinare cu sulfură de carbon, în *xantogenat de celuloză*, o sare-ester a acidului ditiocarbonic (vol. **I**) solubilă în apă:



Celuloza se transformă în celuloză sodată prin tratare cu NaOH de 18%. După stoarcere, celuloza sodată este scămoșată, în dezintegratoare mecanice, în contact cu aerul. În timpul acestei operații, numită *prematurare*, se produce o degradare oxidativă a macromoleculelor, în care gradul de polimerizare se micșorează pînă la dimensiunea voită. O prematurare prea scurtă duce la soluții prea vîscoase, ce nu se pot fila bine; o prematurare prea lungă are ca rezultat o micșorare prea înaintată a macromoleculelor, deci o rezistență prea scăzută a mătăsii.

Celuloza sodată se transformă apoi, prin tratare cu vapori de CS_2, în xantogenatul de celuloză sau *viscoză*, o combinație de culoare galbenă, solubilă în apă. În această reacție intră, în medie, un rest xantogenic la două grupe $C_6H_{10}O_5$; repartiția resturilor xantogenice, în macromoleculă, este neregulată. Grupele xantogenice sînt disociate electrolitic, așa că macromolecula de celuloză se transformă într-un macroanion polivalent solubil în apă. Soluția de xantogenat de celuloză, foarte vîscoasă, se conservă apoi în anumite condiții de temperatură (maturare), în care timp viscozitatea scade la început, apoi crește pînă se ating condițiile optime pentru filare. Dacă se prelungește maturarea peste acest moment, soluția se coagulează ireversibil. Reacțiile care se produc, în timpul maturării, nu sînt cunoscute în amănunt. În special este încă

neexplicată scăderea inițială a viscozității; o micșorare a gradului de polimerizare nu se mai produce. Urcarea viscozității se datorește eliminării hidrolitice a unei părți din grupele xantogenice prin care macromolecula dizolvată se apropie de starea celulozei sodate. Baia de precipitare este compusă din acid sulfuric diluat (conținînd și săruri), care hidrolizează grupele xantogenice, regenerînd grupele OH. Firul de mătase de viscoză rezultat se compune deci din hidrat-celuloză.

c. *Mătasea acetat* se obține dintr-o soluție de acetat de celuloză în acetonă, prin procedeul filării uscate, sau al filării umede într-o baie de apă. Produsul obținut nu mai are nevoie de nici un tratament ulterior.

Din cele de mai sus reiese că mătasea obținută în primele două procedee are aceeași compoziție ca celuloza pură (este celuloză regenerată sau hidrat-celuloză), în timp ce mătasea acetat este un ester al celulozei. Gradul de polimerizare, la diversele specii de mătase artificială, este mai mic decît al materiei prime: la mătasea de cupru, 400—500; la viscoză, 250—400; la mătasea acetat 200—250. În consecință, și rezistența la tracțiune a mătăsii artificiale, mai ales în stare umedă, este mai mică decît a fibrelor naturale de celuloză (v. p. 297). Mătasea artificială are un luciu mai mult „sticlos". Grosimea firului variază între 10—40 μ (mătasea naturală este compusă din două fire lipite între ele, cu diametrul de 15 μ).

Celofibra se obține din fire de mătase artificială, fabricate prin procedeul viscozei, tăiate scurt, uneori încrețite prin operații speciale și apoi toarse sub formă de fire, după procedeele obișnuite ale industriei textile de lînă sau bumbac.

Foi transparente de hidrat-celuloză, purtînd numele comercial de *celofan*, se obține din viscoză care, în loc să fie presată prin orificii, în fire, este trasă, sub forma unui film subțire, prin baie de precipitare.

4. *Nitratul de celuloză* (nitroceluloza) se obține industrial prin tratarea celulozei (astăzi aproape numai a celulozei din lemn) cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric. În modul acesta nu se realizează o esterificare completă a celor trei hidroxili ai celulozei, ci se obțin produși conținînd mai puțin azot decît corespunde teoretic trinitratului de celuloză (14,1 %). În laborator se poate realiza o nitrare aproape completă, folosind ca amestec nitrant un amestec de acid azotic cu acid fosforic sau cu acid acetic și anhidridă acetică. După esterificare, produsul este supus procesului de stabilizare, constînd într-o fierbere îndelungată cu apă. Scopul lui este îndepărtarea excesului de acid mineral și rearanjarea macromoleculelor într-o rețea cristalină nouă mai stabilă. Perioada de identitate, în lungul fibrei, cuprinde cinci resturi de glucoză și este deci deosebită de a rețelelor descrise la p. 291 și p. 300.

În tehnică se fabrică două tipuri de nitrați de celuloză, cu conținut mare și cu conținut mic de azot. Nitroceluloza cu procent mare de azot (12,5—13,4 %, corespunzînd la circa 2,7 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6), numită *fulmicoton*, are încă aspectul fibros al celulozei inițiale. Produsul este solubil în acetonă, în acetat de butil, piridină și nitrobenzen. Pentru fabricarea pulberii fără fum, produsul acesta se malaxează cu eter, cu care se îmbibă sau în care se dizolvă parțial, pînă la dispariția structurii fibroase (gelatinare).

Nitroceluloza cu procent mic de azot (10—11,5 %, corespunzînd la 2,1—2,3 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6), numită *colodiu*, are proprietatea remarcabilă de a se dizolva într-un amestec de alcool și eter, deși nu este solubilă în nici unul dintre acești dizolvanți, ci numai se îmbibă puternic în fiecare dintre ei. Solubilitatea se datorește faptului că eterul solvatează grupele NO_2, iar alcoolul grupele OH, dar nici unul dintre acești dizolvanți singur nu poate despărți suficient macromoleculele spre a le permite trecerea în soluție, ceea ce amestecul lor realizează ușor. De asemenea, colodiul se dizolvă în eterul metilic și etilic al glicolului (celosolv, vol. I), o combinație care este simultan alcool și eter.

Colodiul formează cu camforul (o cetonă biciclică, v. acolo) o combinație moleculară (identificată ca atare prin spectrul de raze X), omogenă și termoplastică, fabricată în mari cantități sub numele de *celuloid* (30—40 părți camfor în 100 părți de colodiu). Celuloidul, cea

mai veche materie plastică artificială cunoscută, serveşte la fabricarea filmelor fotografice şi, amestecat cu materiale de umplutură şi coloranţi, la fabricarea de obiecte uzuale, prin presare.

Lacurile de nitroceluloză, remarcabile prin marea lor rezistenţă la lumină şi intemperii, se fabrică din nitroceluloză cu procent scăzut de azot şi grad de polimerizare relativ mic (pentru a obţine soluţii puţin vîscoase) folosind ca plastifianţi, în locul camforului, ulei de ricin, ftalat de butil, fosfat de fenil sau de *o*-cresil şi răşini naturale, iar ca dizolvanţi, esteri alifatici simpli, amestecaţi cu toluen şi xilen.

5. *Acetaţii de celuloză* (acetilceluloze) se obţin industrial prin acetilarea celulozei cu un amestec de acetanhidridă şi acid acetic, în prezenţa acidului sulfuric sau a clorurii de zinc. Produsul rezultat din această reacţie are un conţinut procentual de acid acetic apropiat de al triacetatului de celuloză (62,5%). În reacţie se produce o rupere înaintată a macromoleculelor; gradul de polimerizare al acetilcelulozei tehnice este de 200—350. Se pot obţine şi triacetaţi de celuloză cu grade de polimerizare mari (pînă la 1 800) dacă, la acetilarea celulozei cu anhidridă acetică, se înlocuieşte acidul sulfuric prin piridină. În acest caz, triacetatul de celuloză format nu se dizolvă în amestecul de reacţie, ca în procedeul tehnic, şi el este greu solubil şi în ceilalţi dizolvanţi.

Triacetatul de celuloză tehnic, numit şi *acetilceluloză primară*, obţinut în modul arătat mai sus, este solubil numai în cloroform, tetraclorură de carbon şi piridină şi de aceea nu are întrebuinţări practice. Prin încălzirea acestui compus cu acizi diluaţi, el trece în *acetilceluloza secundară* sau *celita*, cu proprietăţi mult deosebite. În noul produs a avut loc o rupere şi mai înaintată a macromoleculelor şi o hidroliză parţială a grupelor acetil. Conţinutul în grupe acetil al celitei este de 50—57%; celita este deci un amestec de diacetat şi triacetat de celuloză (diacetatul conţine 47,8% acetil).

Spre deosebire de acetilceluloza primară, celita nu este solubilă în cloroform, se dizolvă însă în acetonă şi în amestecuri de alcool şi benzen. Ea serveşte la fabricarea mătăsii de acetat, precum şi a unor lacuri şi filme, asemănătoare cu cele din nitroceluloză. Are proprietăţi termoplastice şi poate fi presată în forme, după amestecare cu plastifianţi. Din cauza gradului de polimerizare mai mic, aceşti produşi au o rezistenţă mecanică mai mică decît cei fabricaţi din nitrat de celuloză. În schimb nu sînt inflamabili (celuloid neinflamabil sau *celon*).

Se cunosc şi esteri ai celulozei cu acizii formic, benzoic, cu acizi graşi mai înalţi şi cu acizi sulfonici.

6. *Eterii celulozei*. O *metilceluloză*, conţinînd în medie 1,5 grupe metil, la un rest $C_6H_{10}O_5$, se obţine prin tratarea celulozei din lemn, sodate, cu clorură de metil, în vase închise sub presiune (de obicei în prezenţa unei mici cantităţi de oxid de etilenă, prin care se introduc şi grupe hidroxietil — CH_2CH_2OH). Acest produs este solubil în apă rece şi se precipită la încălzirea soluţiei. Se utilizează, sub numele de *tiloză*, ca apret în industria textilă.

Etilceluloză şi *benzilceluloză*, cu grade de alchilare mai mari decît 2, se fabrică printr-un procedeu similar şi servesc ca mase plastice şi în industria lacurilor.

Carboximetil-celuloza se obţine prin tratarea celulozei sodate cu cloracetat de sodiu şi conţine deci grupe CH_2COOH legate eteric, de atomii de oxigen ai celulozei. Produsul acesta serveşte pe scară mare, ca apret, aditiv în săpunuri şi detergenţi, în cosmetică (pastă de dinţi) şi în industria petroliferă, pentru schimbarea viscozităţii noroiurilor de sondă.

Amidonul şi glicogenul

Cea de-a doua polizaharidă, după celuloză, răspîndită universal în regnul vegetal, este *amidonul*. Ca şi celuloza, amidonul este compus numai din D-glucoză. Plantele îşi constituie în fructe, seminţe şi tubercule, rezerve de amidon, insolubil în apă, dar putînd fi uşor transformat în glucoză sau în derivaţi ai acesteia, prin reacţii enzimatice.

Glicogenul (descoperit de Claude Bernard, 1855), mult asemănător amidonului ca structură, îndeplineşte în organismul animal aceeaşi funcţiune ca acesta în organismul vegetal. Glicogenul este depozitat în ficat (pînă la 20%) dar se transformă prin hidroliză enzimatică în glucoză, care este transportată pe calea sîngelui în muşchi şi în alte ţesuturi. Aici se refac mici rezerve de glicogen, care sînt apoi consumate în cursul activităţii acestor organe.

Izolare. Aspect. Seminţele plantelor conţin pînă la 70—80% amidon; conţinutul tuberculelor este, în general, mai mic (16—19%, la cartofi cu 25% substanţă uscată). Ca materie primă, la fabricarea amidonului, servesc de obicei cartofii sau făina de porumb; procedeul constă în frămîntare în apă curgătoare, care antrenează mai uşor amidonul decît celelalte componente.

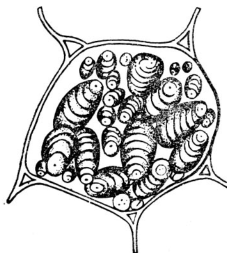


Fig. 14. Granule de amidon într-o celulă din tubercula cartofului.

Aspectul amidonului este deosebit de al celulozei. În loc de fibre, amidonul se prezintă sub formă de *granule*, a căror formă şi mărime, caracteristică pentru fiecare specie vegetală (grîu, porumb, orez, cartofi, tapioca etc.) permite o uşoară identificare la microscop. Diametrul granulelor este de 20—100 μ, după provenienţă. Ele sînt construite din straturi, vizibile la microscop, depuse concentric în jurul unui nucleu de condensare. Granulele de amidon, privite prin microscopul de polarizaţie, între nicoli încrucişaţi, arată fenomenul birefringenţii (cruce neagră). Cu ajutorul razelor X se constată semne de cristalizare ce dispar însă dacă se elimină prin uscare apa absorbită higroscopic.

În apă rece amidonul este insolubil (cînd granulele sale sînt intacte). Apa caldă produce o umflare a granulelor care, la temperatură suficient de înaltă, se sparg şi formează soluţii vîscoase sau geluri. La răcire acestea se transformă (la temperaturi fixe, variind între 57—87°, după specia vegetală) într-un gel rigid, omogen, translucid: *coca*. Temperatura de formare a cocăi este coborîtă de prezenţa anumitor electroliţi, cum sînt: $NaOH$, $CaCl_2$, $KSCN$ şi $ZnCl_2$. Formarea cocăi se datoreşte pierderii mobilităţii moleculelor dizolvate, un fenomen comparabil cu cristalizarea, avînd loc, ca şi aceasta, la temperatură fixă. Spre deosebire de o reţea cristalină, agregatul de macromolecule rigide, imobile, ce ia astfel naştere este neregulat şi înglobează mari cantităţi de apă.

Granulele de amidon conţin cantităţi foarte mici (şi variind cu specia botanică) de acid fosforic, bioxid de siliciu, acizi graşi şi compuşi azotaţi. Din unele specii de amidon (grîu, porumb) acidul fosforic poate fi extras cu apă; în altele (cartofi) este combinat ca ester. Conţinutul în acid fosforic este neesenţial pentru determinarea proprietăţilor specifice ale celor două componente ale amidonului (contrar unor păreri mai vechi), dar el este semnificativ în legătură cu sinteza amidonului prin enzime.

Amiloză și amilopectină. Amidonul nu este o substanță unitară, ci un amestec de două polizaharide, numite *amiloză* și *amilopectină* (L. Maquenne, 1904).

Separarea, nu tocmai completă, a acestor componente poate fi realizată lăsînd amidonul să se umfle în apă de circa 70°, astfel încît granulele sale să nu se spargă. În aceste condiții amiloza se dizolvă și difuzează, din interiorul granulelor, în soluție. O metodă modernă mai eficace constă în dizolvarea amidonului integral în apă, la temperatură ridicată, și adăugarea unui agent de precipitare al amilozei (Th. J. Schoch). Un asemenea agent este *n*-butanolul, dar se obțin rezultate bune și cu *n*-pentanol, ciclohexanol, timol, acizi grași și nitro-alcani. Soluția de amidon, saturată cu agentul de precipitare, se ține 1—2 zile la temperatura camerei, în care timp se precipită complexul uneori microcristalin al amilozei cu alcoolul. Acesta se separă și se descompune prin extragerea agentului de precipitare cu dizolvanți. Amilopectina rămîne dizolvată.

Amiloza obținută pe această cale este pură (și a fost obținută în stare cristalizată); puritatea amilopectinei este mai puțin sigură. Materialele descrise în literatură sub aceste denumiri sînt de multe ori amestecuri. Amidonul din majoritatea cerealelor și rădăcinilor conține 20% amiloză și restul amilopectină. O anumită varietate de porumb („porumb ceros“; *Zea mais cerata*) conține însă practic numai amilopectină (puritate 98%), iar amidonul dintr-o anumită varietate de mazăre („mazăre cu semințe zbîrcite“) are un conținut de 65—80% amiloză. Descoperirea acestor varietăți anormale de amidon a ușurat obținerea de materiale pure, pentru cercetare.

Numai amilopectina formează cocă. Soluțiile de amiloză și chiar cele de amidon prezintă fenomenul, încă neînțeles bine, al „retrogradării“; ținute la rece 1—2 zile, ele depun amiloza, într-o formă greu solubilă (v. mai departe).

Cele două componente ale amidonului se comportă deosebit în *reacția cu iodul*: amiloza se colorează albastru închis, iar amilopectina numai slab, violaceu-purpuriu. Între amiloză și iod se formează o adevărată combinație, ceea ce se constată la titrarea potențiometrică a amilozei cu iod: nu apare iod liber în soluție decît după ce amiloza este saturată cu o anumită cantitate din acest element; la amilopectină există iod liber în soluție, chiar de la începutul titrării (R. E. Rundle). Comportarea aceasta stă la baza unei metode analitice pentru determinarea amilozei în prezența amilopectinei. (Despre combinația amilozei cu iodul, v. mai departe.)

Amiloza și amilopectina se mai deosebesc prin structura lor și prin comportarea lor față de enzime. Ambele varietăți sînt dextrorotatorii: amiloza $[\alpha]_D$ +220°; amilopectina $[\alpha]_D$ +150° (în NaOH 1*N*).

Structura amidonului. 1. Primele cercetări nu au ținut seama de faptul că amidonul nu este un compus unitar. Vom examina cîteva din rezultatele cercetărilor mai vechi. Formula brută a amidonului, determinată prin analiză elementară, este $(C_6H_{10}O_5)_n$, la fel ca a celulozei. Prin hidroliză cu acizi, amidonul trece în D-glucoză, cu randament cantitativ.

Prin hidroliză cu enzime se formează dizaharida *maltoză*, cu un randament ce poate ajunge pînă la 80%. Se poate obține din amidon un derivat al maltozei și pe cale pur chimică: tratînd amidon cu bromură de acetil se formează acetobrommaltoza (un compus asemănător acetobromglucozei); acesta a fost transformat prin hidroliză în heptaacetil-maltoză.

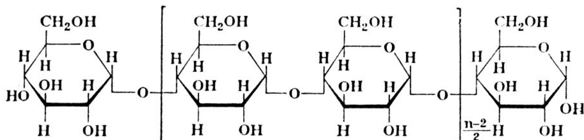
Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$ din amidon conține (în primă aproximație) trei grupe OH, ce se pot metila, acetila etc., întocmai ca la celuloză. Pornindu-se de la un amidon complet metilat și hidrolizîndu-se acest compus cu acizi, se formează ca produs principal 2,3,6-trimetilglucoza. S-a tras de aici concluzia că macromoleculele de amidon sînt compuse din resturi de D-glucopiranoză, legate între ele în pozițiile 1,4, la fel ca în celuloză.

În maltoză cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură α-glicozidică. Deci cel puțin jumătate din legăturile care unesc resturile de glucoză în macromoleculă sînt legături α-glicozidice. Și celelalte legături dintre resturile de glucoză sînt α-glicozidice, căci, după cum se știe, celobioza (cu legătură β-glicozidică) se hidrolizează mult mai încet decît maltoza; dacă în macromolecula amidonului ar exista și legături β-glicozidice, ar trebui să rămînă la hidroliza incompletă a amidonului legături β-glicozidice nehidrolizate, cu alte cuvinte ar trebui să se formeze și celobioză, ceea ce nu se întîmplă.

La hidroliza blîndă cu acizi, a amidonului, se formează, în afară de maltoză, o trizaharidă, o tetrazaharidă și oligozaharide superioare (dextrine) în care s-a putut dovedi că resturile de glucoză sînt legate α-glicozidic.

Activitatea optică a amidonului, pozitivă, pledează de asemenea pentru legături α-glicozidice.

S-a ajuns astfel (pe la 1926) la concluzia că celuloza și amidonul sînt ambele construite din resturi de D-glucopiranoză, unite în pozițiile 1,4, prin legături β-glicozidice în prima dintre aceste polizaharide și prin legături α-glicozidice, în cea de-a doua. Structura amidonului ar fi astfel reprezentată prin formula:



Macromolecula amidonului (amiloza)

Formula aceasta, deși corectă în ce privește amiloza, nu redă exact structura amilopectinei, după cum s-a observat cu ocazia determinării greutății moleculare.

2. *Structura amilopectinei.* În cursul măsurătorilor mai vechi ale greutății moleculare a amidonului s-au constatat nepotriviri considerabile între rezultatele metodelor fizice și chimice. În timp ce primele (metoda presiunii osmotice, a viscozității soluțiilor și a ultracentrifugării) duceau la valori foarte

mari (de ordinul 1 000 000), metoda grupelor marginale indica greutăți moleculare mici. De fapt, toate aceste determinări se refereau la amilopectină din care erau constituite $^4/_5$ din materialul cercetat.

Măsurătorile mai noi efectuate cu amilopectină, separată de amiloză, duc la valori cuprinse între 1 000 000 și 6 000 000 (grad de polimerizare $n = 6000-36000$). Dimpotrivă, prin aplicarea metodei metilării, în modul arătat la celuloză (p. 295) s-au obținut 4,5% 2,3,4,6-tetrametilglucoză, de unde rezultă o lungime a catenei de aproximativ 24 resturi de glucoză (Haworth). Măsurători mai noi, completate cu determinarea cromatografică a tetrametilglucozei indică lungimi ale catenelor variind între 18 și 26 resturi de glucoză, după specia vegetală. La rezultate similare se ajunge prin metoda oxidării cu acid periodic.

Dacă moleculele amidonului ar avea grade de polimerizare mici, așa cum rezultă în mod aparent din determinarea grupelor marginale nereducătoare, ar trebui să se poată pune în evidență și grupa marginală reducătoare (aldehidică) a moleculelor. Încercările de a doza această grupă la amidonul nativ, prin titrare cu iod, prin reducerea soluției Fehling și prin alte metode au dus la concluzia că puterea reducătoare a amidonului este foarte mică, de peste 1000 ori mai mică decît a maltozei.

Singura interpretare a faptelor experimentale este că *macromoleculele amilopectinei sînt ramificate*, și anume că ele sînt compuse din lanțuri de 18—26 resturi de glucoză, legate unele de altele prin intermediul grupelor lor aldehidice, în așa fel încît marginile nereducătoare să rămînă libere (Staudinger, 1936; Haworth și Hirst, 1937).

Structura ramificată este dovedită prin faptul că printre produșii de hidroliză ai amidonului complet metilat se găsește, în afară de 2,3,6-trimetilglucoză și de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, și o dimetilglucoză, în cantități de același ordin de mărime cu cele de tetrametilglucoză. S-a stabilit că aceasta este 2,3-dimetilglucoză (simultan K. Freudenberg, K. Myrbäck și E. L. Hirst, 1940). Cum hidroxilul de la C^5 este implicat în ciclul piranozic, iar cel de la C^4 în legătura 1,4 dintre resturile de glucoză, urmează că legătura dintre catene se face prin hidroxilul glicozidic de la marginea reducătoare a unei catene și hidroxilul de alcool primar de la C^6 al alteia. Existența acestor legături 1,6 a fost confirmată prin găsirea, în cantitate mică, printre produșii de hidroliză acidă sau enzimatică ai amidonului, a unei dizaharide, care s-a dovedit că este α-glucozido-6-glucoza (sau *izomaltoză*, diferind de gentiobioză prin configurația α a legăturii glicozidice) (Myrbäck). Structura macromoleculei de amilopectină, în jurul punctelor de ramificare, corespunde deci formulării din figurile 15 și 16 (p. 310).

Pentru reprezentarea structurii macromoleculei de amilopectină au fost propuse trei tipuri de formule (fig. 17, p. 310).

În aceste formule (schematizate) liniile drepte reprezintă catene de circa 18—26 resturi de glucoză, legate între ele prin legături 1,4-α-glicozidice, iar vîrfurile săgeților reprezintă legături 1,6-α-glicozidice. Fiecare macromoleculă are multe grupe marginale nereducătoare, dar o singură grupă reducătoare, R. Între aceste formule nu se poate distinge prin metode

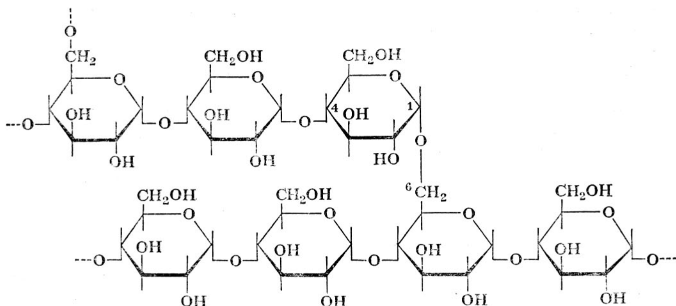


Fig. 15. Fragment dintr-o macromoleculă de amilopectină, reprezentînd un punct de ramificare (formulare perspectivică).

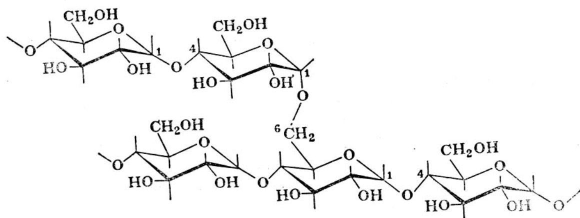
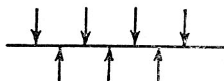
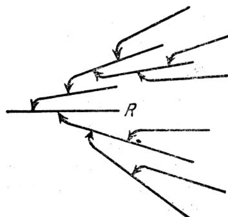
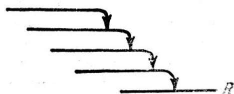


Fig. 16. Fragment dintr-o macromoleculă de amilopectină, reprezentînd un punct de ramificare (formulare conformațională).



Formula „pieptene"
(după Staudinger)





Formula lamelară
a amilopectinei
(după Haworth și Hirst)

Formula arborescentă
a amilopectinei
(după K. H. Meyer)

Fig. 17. Structura macromoleculei de amilopectină.

chimice, dar vom vedea mai departe că o cunoaștere mai adîncă a structurii amilopectinei este posibilă cu ajutorul enzimelor.

3. *Structura amilozei.* Aplicarea metodei metilării la o amiloză din porumb a dat un randament de 0,3% tetrametil-glucoză, de unde rezultă un grad de polimerizare de circa 330 (K. H. Meyer, 1940). Valoarea aceasta a fost confirmată prin determinarea puterii reducătoare și prin măsurători osmotice. S-a dedus de aici că amiloza este alcătuită din catene neramificate de resturi de glucoză, legate numai prin legături 1,4, cum prevedea formula veche a amidonului.

Cercetările mai noi, făcute pe amiloze de diverse proveniențe, arată greutăți moleculare de ordinul 90 000—200 000 (n = 600—1 200), deci mult mai mici decît ale amilopectinei. Pe de altă parte s-a stabilit că numai macromoleculele mai scurte (cu n pînă la 300), cum sînt fracțiunile mai solubile ale amilozei din porumb, sînt compuse din catene perfect liniare, conținînd numai legături 1,4, în timp ce amilozele cu grade de polimerizare mai mari conțin și o proporție mică (sub 1%) de legături 1,3-glicozidice (v. p. 313).

Macromoleculele amilozei au foarte probabil forma unei elice, asemănătoare unui arc obținut prin răsucirea unei sîrme de oțel pe o vergea. O asemenea conformație este posibilă grație faptului că resturile de glucoză sînt unite prin legături α-glicozidice (Hanes, 1937; Freudenberg, 1939). (Legăturile β-glicozidice determină o formă liniară a macromoleculei, ca în celuloză, resturile de glucoză fiind rotite unul față de altul cu 180°.) Admițînd pentru resturile de glucoză conformația scaun (p. 220), fiecare spiră a elicei de amiloză ar fi compusă din circa șase resturi de glucoză. În interiorul elicei rămîne un canal gol, cu diametrul de circa 5 Å.

Cercetările cristalografice cu raze X au arătat că, în combinația amidonului cu iodul, moleculele I—I sînt așezate cap la cap în șiruri lungi. Este probabil că această orientare a moleculelor de iod se datorește faptului că ele se află în interiorul elicei macromoleculei de amidon (Rundle, 1943), formînd un așa-numit compus de incluziune. Compușii amilozei cu alcoolii superiori, despre care s-a vorbit mai sus, sînt probabil tot compuși de incluziune.

Fenomenul retrogradării amilozei, menționat la începutul acestui capitol, constă probabil în trecerea macromoleculei din forma elicoidă într-o formă alungită, prin rotația resturilor de glucoză în jurul legăturilor glicozidice. Desfășurarea aceasta a elicei este favorizată de solvatare, adică de formarea de legături de hidrogen cu moleculele de apă. Macromoleculele de amiloză în formă alungită se unesc apoi între ele prin legături de hidrogen, într-un mod similar cu cel cunoscut de la asocierea macromoleculelor de celuloză. Aceasta explică probabil insolubilitatea amilozei retrogradate.

4. *Structura glicogenului.* Glicogenul, polizaharida de rezervă din organismele animale, este mult asemănător amilopectinei. Spre deosebire de aceasta este însă ușor solubil în apă și nu formează cocă. Cu iodul dă o colorație roșie-brună (iar unele specii nu se colorează deloc).

Analiza elementară duce la formula $C_6H_{10}O_5$. Prin hidroliză cu acizi se formează numai glucoză. Metoda determinării grupelor marginale, prin metilare, dă circa 9% tetrametil-glucoză. Aceasta corespunde unor catene de circa 12 resturi de glucoză, mai scurte deci decît acelea din amilopectină.

Greutatea moleculară a glicogenului este de ordinul 10^6. De aceea se admite că glicogenul are o structură analoagă cu a amilopectinei, dar mai ramificată, fiind alcătuită din catene mai scurte. Cercetarea enzimatică confirmă această structură.

Moleculele de glicogen au o formă mai puțin alungită decît a amilopectinei. Fotografiile cu microscopul electronic, ale unei fracțiuni cu greutatea moleculară medie 1 500 000 (obținută prin centrifugare), prezintă particule cu diametre între 50 și 150 Å. Măsurătorile de viscozitate indică de asemenea o structură cvasi-sferică a particulei de glicogen (în conformitate aproximativă cu legea lui Einstein, vol. I) în timp ce în cazul amilopectinei, metoda viscozimetrică indică o configurație alungită, deși mult mai puțin decît a celulozei.

Hidroliza enzimatică a polizaharidelor de tipul amidonului. Existența unor enzime care transformă amidonul în zahăr este cunoscută de mult. Amilaza (diastaza) din bobul de orz a fost obținută, sub formă de extract apos, de Kirchhoff (1811) și studiată de Payen și Perzos (1833), iar cea din salivă de Leuchs (1831).

Amilazele sînt mult răspîndite în natură. În regulă generală ele apar oriunde se găsește și amidon, de ex. în cartofi, în făina cerealelor, în fasolea soia etc. De asemenea se găsesc amilaze în țesuturi și lichide animale ca ficatul, pancreasul, saliva, sucul intestinal, sîngele și urina.

Acțiunea hidrolitică a amilazelor asupra amidonului se recunoaște prin două semne exterioare: amidonul se „lichefiază“, adică se dizolvă în apă, și se „zaharifică“, adică se transformă în maltoză, care se recunoaște prin gustul ei dulce, reducerea soluției Fehling și fermentare cu drojdie de bere. Transformarea în maltoză nu este niciodată completă; reziduul de circa 40% este numit „dextrină limită“.

Există două amilaze: α-amilaza care transformă amidonul în dextrine (amilază dextrinogenă) și β-amilaza, care îl transformă în maltoză (amilază zaharogenă). Printre observațiile mai vechi care au condus la descoperirea dualității amilazelor vom menționa inactivarea selectivă a celor două enzime: la *pH* acid (circa 3,3) este suprimată acțiunea dextrinogenă (prin inactivarea α-amilazei); încălzirea la 70° suprimă acțiunea zaharogenă (prin inactivarea β-amilazei).

Deși în multe cazuri cele două enzime se găsesc împreună în natură, unele surse conțin o singură amilază, aproape neamestecată cu cealaltă. Astfel, tuberculele de *Batatas edulis* și soia conțin aproape numai β-amilază, iar sucul pancreatic și saliva aproape numai α-amilază; această enzimă din urmă este produsă și de multe microorganisme, de ex. de *Bacillus subtilis* și de mucegaiul *Aspergillus orysae* (enzima celui din urmă este numită și taka-diastază). Cele două enzime au fost obținute în stare pură cristalizată.

Acțiunea β-amilazei. Această enzimă catalizează hidroliza legăturilor 1,4-α-glicozidice, începînd de la marginea nereducătoare a catenei și desprinzînd succesiv cîte o moleculă de maltoză. Hidroliza aceasta este însoțită de o inversie Walden (ceea ce se constată din faptul că maltoza rezultată apare în forma anomerului β).

Varietățile de amiloze compuse din catene neramificate (cum este amiloza sintetică) sînt hidrolizate, de β-amilază, cantitativ, la maltoză. Amilozele naturale cu grade de polimerizare mari nu sînt hidrolizate decît circa 70%. Hidroliza acestor amiloze este însă completă dacă este prezentă o altă enzimă, numită *enzima Z*, care însoțește adesea β-amilaza în sursele ei naturale (S. Peat, 1952). S-a dedus de aici că moleculele amilozei conțin unele legături anormale (puține și rare), care nu pot fi hidrolizate de β-amilază, dar pot fi hidrolizate de enzima Z. După ce aceste legături sînt desfăcute de enzima Z, β-amilaza își continuă acțiunea pînă la hidroliza totală. S-a dovedit mai tîrziu că enzima Z hidrolizează și laminarina, o polizaharidă compusă din resturi de D-glucoză legate 1,3-β-glicozidic (v. p. 318), precum și celobioza și gentiobioza, așa că această enzimă este de fapt o β-glicozidază, identică cu emulsina. Cea mai simplă imagine a structurii amilozei, sugerată de aceste fapte, este aceea a unei catene liniare lungi de resturi de D-glucoză legate 1,4-α-glicozidic, de care sînt fixate catene laterale rare. Acestea sînt compuse dintr-un singur rest de D-glucoză, legat β-glicozidic de poziția 3 a unei glucoze din catena principală.

β-Amilaza acționează asupra amilopectinei, la fel ca asupra amilozei, desprinzînd molecule de maltoză de la marginile nereducătoare ale catenelor; ea nu poate însă hidroliza nici ocoli legăturile 1,6-glicozidice dintre catene (fig. 18). (Amilopectina, pe de altă parte, nu conține legături atacabile de enzima Z.)

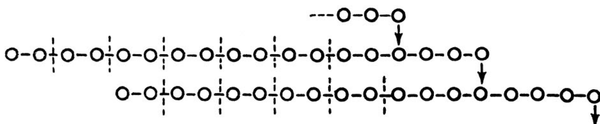


Fig. 18. Atacul β-amilazei asupra amilopectinei. Cercurile reprezintă unități $C_6H_{10}O_5$ de glucoză.

De aceea, în această hidroliză se formează, în afară de maltoză (55%, în cazul amilopectinei din porumb), o dextrină cu greutate moleculară mare (β-dextrină) (45%). Această combinație nu diferă de polizaharida inițială decît prin aceea că are catene exterioare mai scurte, de numai două sau trei resturi de glucoză (v. fig. 19, p. 317).

Acțiunea α-amilazei. α-Amilaza este o enzimă specifică, ca și β-amilaza, pentru legătura 1,4-α-glicozidică; ea atacă această legătură în orice loc din catenă și nu numai la margine, ocolind însă punctele de ramificare. Într-un

prim stadiu rapid al acţiunii α-amilazei se rup 10—17% din totalul legăturilor α-glicozidice din macromoleculă şi se formează dextrine (oligozaharide) cu grade de polimerizare 6—10 (α-dextrine). Stadiul acesta se recunoaşte printr-o scădere bruscă a viscozităţii şi a puterii de colorare cu iod (acţiune de dextrinizare). Urmează apoi un stadiu lent de hidroliză al α-dextrinelor, în cursul căruia se formează maltoză, izomaltoză (cu legătură 1,6-α) şi maltotrioză (acţiune de zaharificare); compoziţia produsului final variază cu natura substratului şi cu provenienţa enzimei. Amiloza se transformă în acest stadiu final aproape complet în maltoză şi glucoză; la hidroliza amilopectinei mai rămîn însă şi dextrine ramificate cu 5—8 resturi de glucoză, deoarece α-amilaza nu hidrolizează legăturile 1,6-α.

Aceste legături sînt hidrolizate de *enzimele specifice de deramificare*, cum este *enzima R* din cartofi, care acţionează asupra amilopectinei, precum şi a β-dextrinei, provenită din ea (S. Peat, 1951). O amilo-1,6-glucozidază, cu acţiune similară, a fost izolată şi din muşchi (Cori, 1951); ea acţionează asupra glicogenului şi amilopectinei, împreună cu fosforilaza, producînd o digestie totală. Mai de mult a fost semnalată o enzimă de deramificare şi în drojdie.

După cum se vede, pentru hidroliza completă a amidonului sau a glicogenului, pînă la maltoză şi glucoză, sînt necesare patru enzime:

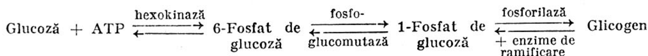
Enzima:	*Legături atacate:*
α-Amilaza	1,4-α
β-Amilaza	1,4-α (marginale)
Enzima Z	1,3-β
Enzima R, din vegetale	1,6-α
Amilo-1,6-glucozidaza, din muşchi	1,6-α

Aplicaţii tehnice. Hidroliza enzimatică a amidonului din cereale şi cartofi are aplicaţii întinse în fabricarea alcoolului şi a berii. În ambele aceste fabricaţii se zaharifică întîi amidonul din cereale sau cartofi, cu amilază din orz încolţit (malţ). Temperatura optimă a acestei operaţii este 55—65°, iar durata 20 minute. Se obţin 70—80% maltoză şi 20—30% dextrină. În cazul fabricării berii, soluţia astfel obţinută se încălzeşte (după adăugarea hameiului şi filtrarea părţilor insolubile) la 80° sau mai sus, distrugîndu-se astfel amilaza. După răcire se fermentează cu drojdie. Berea rezultată conţine deci dextrinele, care determină în parte gustul acestei băuturi. La fabricarea alcoolului, soluţia de maltoză şi dextrină, rezultată din operaţia de zaharificare, se fermentează direct, fără a fi încălzită (şi deci amilaza nu se distruge). Drojdia de bere, adăugată pentru producerea fermentaţiei, conţine şi enzime de deramificare, care rup legăturile 1,6 din dextrine, punînd la dispoziţia amilazei dextrine neramificate, pe care aceasta le hidrolizează cantitativ la maltoză; aceasta este apoi hidrolizată, de α-glucozidaza (maltaza) din drojdie, la glucoză. În modul acesta întregul material este adus într-o formă fermentabilă prin drojdie.

Dextrinele lui Schardinger. Microorganismul *Bacillus macerans* conţine o enzimă care cumulează acţiunea de α-amilază cu proprietatea curioasă de a cicliza dextrinele rezultate, prin formarea unei legături α-glicozidice între marginea reducătoare şi hidroxilul din poziţia 4

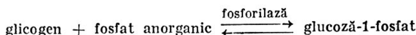
a marginii nereducătoare. Iau astfel naştere trei *dextrine ciclice* α, β şi γ, cu inele compuse din şase, şapte respectiv opt resturi de glucoză. Neavînd margini nereducătoare, dextrinele ciclice nu sînt atacate de β-amilază. Ele sînt însă hidrolizate de β-amilază dacă este prezentă şi enzima din Bacillus macerans, de unde rezultă că această enzimă din urmă are o acţiune reversibilă.

Sinteze enzimatice ale polizaharidelor din clasa amidonului. Dizaharidele şi polizaharidele din hrană sînt hidrolizate, în timpul digestiei, trecînd în monozaharide şi numai acestea se resorb prin mucoasa intestinală şi servesc la sinteza glicogenului. Glicogenul este sintetizat în ficat, din glucoză provenită din alimente:



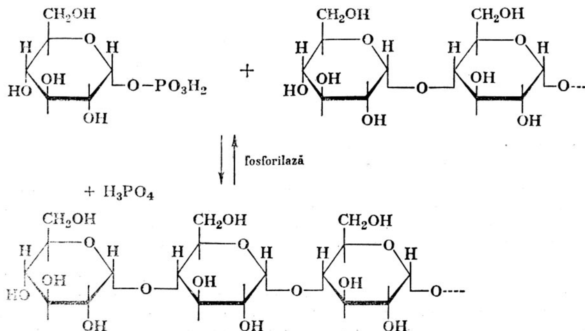
Glicogenul din ficat constituie o rezervă centrală a organismului. Prin inversarea reacţiilor formulate mai sus, glicogenul este transformat progresiv în glucoză, realizîndu-se astfel o concentraţie constantă de glucoză în sînge. Pe socoteala glucozei din sînge, muşchii îşi constituie, în fiecare celulă, depozite mici de glicogen, care servesc în glicoliză.

Prima etapă a glicolizei (v. acolo) este o reacţie a glicogenului cu fosfat anorganic (HPO_4^{2-} sau $H_2PO_4^-$) sub acţiunea enzimei *fosforilază* (care a fost obţinută şi în stare pură cristalizată). Se formează α-D-glucoză-1-fosfat (Cori, 1936):



Reacţia aceasta este o fosforoliză, adică o rupere a legăturii glicozidice direct prin resturi de fosfat (şi nu prin molecule de apă).

Mai tîrziu s-a arătat (Cori, 1939) că *reacţia aceasta este reversibilă*, cu alte cuvinte că se poate sintetiza o polizaharidă prin acţiunea fosforilazei asupra glucozei-1-fosfat. Sinteze similare au fost realizate simultan de W. Kiessling şi de C. S. Hanes, cu o fosforilază vegetală (din cartofi, mazăre etc.) numită *enzima P*, a cărei acţiune se deosebeşte numai în unele detalii de a fosforilazei animale. Reacţia se poate formula:

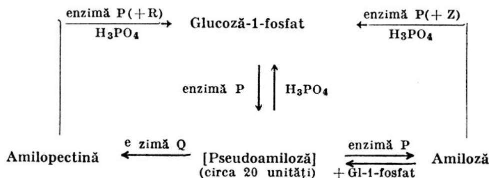


Polizaharida astfel sintetizată are toate proprietăţile amilozei; este puţin solubilă în apă, este transformată de β-amilază, cantitativ, în maltoză şi dă cu iodul o coloraţie albastră, mai intensă decît amidonul natural. Determinarea grupelor marginale, prin metoda metilării, indică gradul de polimerizare 90, iar în alt caz 200.

Fosforilaza este o enzimă specifică a legăturii 1,4-glicozidice. Ea este însă fără acţiune asupra legăturii 1,6-glicozidice. De aceea, prin acţiunea fosforilazei din cartofi, în aceleaşi condiţii, asupra amilopectinei sau glicogenului, nu se formează decît circa 40% glucoză-1-fosfat şi se obţine o dextrină limită mult asemănătoare cu aceea ce ia naştere prin acţiunea β-amilazei asupra amilopectinei. S-a dedus că sinteza amilopectinei şi a glicogenului este catalizată de altă enzimă.

O asemenea enzimă a fost semnalată întîi în ţesuturi animale, inimă şi ficat (Cori, 1943). Această enzimă nu reacţionează cu glucoză-1-fosfat, decît numai dacă este de faţă fosforilază. Se obţine astfel glicogen, în timp ce fosforilaza singură, în aceleaşi condiţii, dă numai amiloză. O enzimă cu acţiune similară, numită *factor de ramificare* sau *enzimă Q* (Haworth, 1944), a fost izolată din cartofi (şi obţinută mai tîrziu în stare pură cristalizată). Enzima aceasta este fără acţiune asupra glucozei-1-fosfat. Dacă este însă de faţă şi enzima P, se sintetizează amilopectina, identificată prin solubilitatea ei în apă, coloraţia roşie-violetă cu iodul, comportarea faţă de β-amilază şi determinarea grupelor terminale (20 de resturi de glucoză pro catenă). Pe de altă parte, enzima Q are o acţiune asupra amilozei care, fără a fi transformată în zahar reducător, trece într-un produs care colorează iodul în roşu, semn evident al scurtării catenelor.

Explicaţia acestor observaţii este următoarea: glucoza-1-fosfatul se condensează cu ea însăşi, sub influenţa enzimei P, dînd fosfat anorganic şi o polizaharidă cu catene liniare scurte, de 20 unităţi de glucoză, legate în 1,4. Această substanţă ipotetică a fost numită *pseudoamiloză*. În absenţa enzimei Q, catena acestei polizaharide se lungeşte pînă la dimensiunile amilozei. În prezenţa enzimei Q, un număr mare de catene de pseudoamiloză se unesc, prin legături 1,6, dînd amilopectină:



Formarea unei polizaharide mai mult sau mai puţin ramificată depinde deci de proporţia dintre cele două enzime, în mediul de reacţie.

Transformarea glucozei-1-fosfat în glicogen şi transformarea inversă sînt posibile datorită faptului că ambii aceşti compuşi sînt „bogaţi în entalpie liberă“. Glucoza-1-fosfatul nu se formează însă din glucoză decît sub acţiunea hexokinazei şi a ATP, iar energia necesară acestei reacţii provine în cele din urmă din legătura bogată în energie a acestuia din urmă.

Concluzii privind structura amidonului. Din examinarea celor două structuri în discuţie, pentru amilopectină şi glicogen, se vede că ambele sînt compuse din trei tipuri de catene: catene A, legate de restul moleculei numai printr-o legătură a grupei lor reducătoare; catene B, de care sînt legate şi alte catene, şi catena C, singura care are o grupă reducătoare R (fig. 19). Este uşor

de văzut că structura lamelară I posedă o singură catenă de tip A, în macromoleculă, în timp ce, din considerații statistice rezultă că în molecula arborescentă de tip II, numărul catenelor A trebuie să fie aproximativ egal cu al catenelor B.

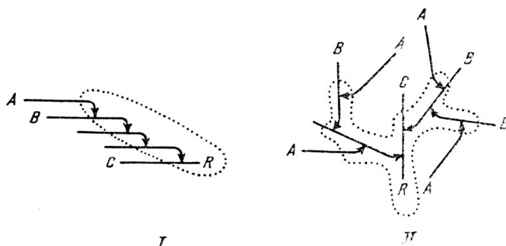


Fig. 19. Hidroliza enzimatică a amilopectinei, reprezentată pe baza formulei lamelare I și a formulei arborescente II.

β-Amilaza acționează asupra amilopectinei, respectiv glicogenului, hidrolizînd numai porțiunile exterioare ale catenelor, pînă la o distanță de două sau trei resturi de glucoză, de punctele de ramificare (după cum aceste porțiuni exterioare au un număr par sau impar de resturi de glucoză). β-Dextrina reziduală, ce rezultă din această amputare a catenelor exterioare ale macromoleculei, este reprezentată în formule prin porțiunea înconjurată de o linie punctată. Dacă o asemenea β-dextrină este supusă acțiunii enzimei R (enzimă de deramificare), catenele A vor da fie o moleculă de maltoză, fie una de maltotrioză, iar catenele B vor da dextrine liniare cu $n \geqslant 6$. O β-dextrină cu structură arborescentă va da deci, sub influența enzimei de deramificare, o proporție mult mai mare de maltoză și maltotrioză decît una cu structură lamelară (Peat, Hirst). Rezultă de aici că glicogenul are o structură arborescentă, iar amilopectina o structură apropiată de cea lamelară, dar cu un grad de ramificare mai avansat decît cel corespunzînd schemei I simple.

E. ALTE POLIZAHARIDE NATURALE

În afară de glucozanii de răspîndire universală, celuloza, amidonul și glicogenul, descriși mai sus, se mai găsesc în natură, într-o diversitate uimitoare de forme, numeroase alte polizaharide. Structurile multora dintre acestea au fost stabilite prin metode similare cu cele aplicate la celuloză și la amidon. Pentru separarea și identificarea monozaharidelor rezultate din hidroliza acestor polizaharide a fost folosită cu mare succes metoda cromatografiei de repartiție pe coloane cu diferiți adsorbanți sau pe hîrtie.

Pentozani. *Xilanul* $(C_5H_8O_4)_n$, un însoțitor permanent al celulozei din lemn și din paie, în care se găsește în proporție de 11—30%, se extrage ușor din aceste materiale cu o soluție de hidroxid de sodiu.

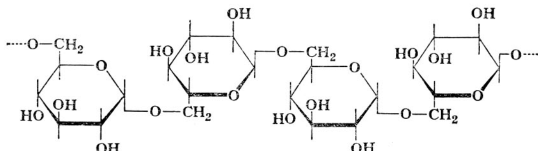
Macromoleculele xilanului sînt compuse din resturi de D-xilopiranoză, unite prin legături 1,4-β-glicozidice, deci la fel ca în celuloză. Prin metoda

determinării grupelor marginale s-a ajuns însă la concluzia unei structuri ramificate, în care asemenea catene de circa 40 resturi de xiloză sînt unite între ele, prin legături 1,3-glicozidice. Xilanul este o componentă a *hemicelulozelor* din lemn.

Arabanul, de asemenea mult răspîndit în natură, are o structură complexă, cu multiple ramificații, în care resturile de L-arabinoză sînt conținute întotdeauna în formă furanozică și sînt legate prin diferite tipuri de legături glicozidice.

Hexozani. 1. *Glucozani. Dextrani.* Încă de mult s-a observat, la fabricarea zahărului din sfeclă, apariția accidentală a unor polizaharide cu o consistență gelatinoasă, care produc mari dificultăți la cristalizare. Aceasta se datorește infectării soluției de zahăr cu bacterii din grupa *Leuconostoc*, care utilizează restul de glucoză al zaharozei punînd în libertate fructoză.

Caracteristică pentru dextrani este legătura 1,6-α-glicozidică:



Dextranul produs de o tulpină de *Leuconostoc mesenteroides* se utilizează ca înlocuitor de plasmă sanguină. Acest dextran conține, cu mare probabilitate, catene laterale compuse dintr-un rest de glucoză, fixate pe o catenă principală de tipul formulat mai sus, și anume în proporție de 1 : 5. Menținerea dextranului timp îndelungat, în sînge, se datorește lipsei unei enzime adaptată legăturii 1,6.

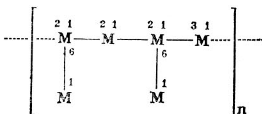
Laminarina, o polizaharidă izolată din alga marină *Laminaria claustoni*, conține macromolecule compuse din resturi de β-D-glucopiranoză, legate prin legături 1,3-glicozidice.

Glucanul insolubil, izolat din pereții celulelor de drojdie, are aceeași structură, cu legături β-1,3, ca laminarina.

2. *Manani. a.* Se găsesc manani în nuca de fildeș, în drojdia de brutărie, în lemnul coniferelor (lemnul foioaselor nu conține manani), în coaja dură a multor sîmburi (curmale, coacăze). Acești manani și mananul de salep (din diverse specii de orchidee) (probabil și mananul din conifere) se compun din macromolecule cu resturi de D-manopiranoză legate prin legături β-1,4, la fel ca în celuloză.

b. Mananii din microorganisme au structură și proprietăți deosebite de ale mananilor din plante superioare. Vom menționa numai *mananul din drojdie*, izolat din guma acestei viețuitoare. Macromolecula se compune din unități

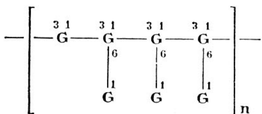
de cîte șase resturi de manoză, ramificate în două locuri. În aceste unități, resturile de manoză sînt legate în pozițiile 1,2, 1,3 și 1,6. Una din structurile posibile, ale unității ce se repetă în catena macromoleculară, este următoarea (în care M reprezintă un rest de manoză):



c. Mult răspîndite sînt unele *polizaharide mixte*, conținînd manoză alături de alte monozaharide. Un *gluco-manan* se găsește în mananul-konjak (din *Conophallus konjaku*) folosit ca aliment în Japonia. *Galacto-manani* se găsesc în multe plante, printre care și boabele de cafea, iar un *arabo-manan* (conținînd D-arabinoză) a fost identificat în bacilii tuberculozei. D-Manoză combinată mai apare încă în mucoidul din albușul de ou și în globulinele din serul sanguin.

3. *Galactani.* Deși atît D-galactoza cît și L-galactoza sînt mult răspîndite printre polizaharidele mixte (gume și mucilagii vegetale) ele se întîlnesc mai rar neasociate cu alte monozaharide.

Galactogenul produs de melcul obișnuit *(Helix pomatia)* servește acestui animal ca hidrat de carbon de rezervă, alături de glicogen, de asemenea prezent; rezerva de galactogen este însă atacată numai după consumarea glicogenului. Galactogenul, cu structură mult ramificată, conține resturi de D-galactopiranoză (alături de puțină L-galactoză) unite prin legături 1,6 și 1,3:



Galactanul care însoțește acidul pectic, în pectinele vegetale (v. mai departe), este dimpotrivă compus din resturi de D-galactopiranoză, legate β-glicozidic, în pozițiile 1,4.

Pentru a ilustra marea diversitate de structuri întîlnite la aceste polizaharide, vom mai menționa *galactocaroloza*, sintetizată de un mucegai (*Penicillium charlesii)*, cînd crește pe medii conținînd galactoză. Această polizaharidă se compune din resturi de β-D-galactofuranoză, unite prin legături 1,5. Datorită structurii furanozice, galactocaroloza se hidrolizează mult mai ușor decît galactanul din pectine.

4. *Fructozani.* Polizaharidele D-fructozei, mult răspîndite în vegetale, în special în compozitee și graminee, se împart în două clase, ai căror reprezentanți caracteristici sînt inulina și levanul. În plantă, fructozanii au funcțiunea de hidrați de carbon de rezervă, fie singuri, fie împreună cu amidonul.

Inulina se găsește în rădăcinile de dalia, de nap porcesc, de cicoare și de iarbă mare *(Inula helenium)*. Se izolează din acestea prin extragere cu apă, în care se dizolvă relativ ușor și din care cristalizează după cîtva timp. Remarcabilă este ușurința cu care aceste polizaharide se hidrolizează cu acizi (aproape tot atît de repede ca zaharoza) dînd fructoză.

Metodele fizice și chimice confirmă o structură în care resturile de D-fructofuranoză sînt legate β-glicozidic, prin legături 1,2.

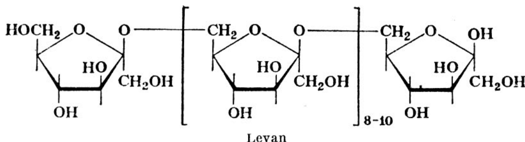
Se admite (Hirst) că marginea reducătoare a moleculei (R) este legată de un rest de D-glucopiranoză, în același mod ca în trizaharida formulată înainte (p. 285). Este probabil că inulina se formează, întocmai ca și această trizaharidă, prin reacții de transfructozilare consecutive.

Inulina

Structură de tipul inulinei (legături 1,2) mai au și alți fructozani, de exemplu: *graminina* (din secară), *asparagozina* (din sparanghel) și *sinistrina* (din ceapa de mare).

Levanul este o gumă, produsă de bacterii ca *Bacillus mesentericus* și *Bacillus subtilis*, cînd acestea sînt crescute pe soluții de zaharoză. Numele vine de la puterea rotatorie levogiră a acestui compus (comparabilă dealtfel cu a inulinei), ce contrastează cu puterea dextrorotatorie a dextranilor.

Levanul este compus din catene scurte de D-fructofuranoză, unite β-glicozidic, în pozițiile 2,6:



Levan

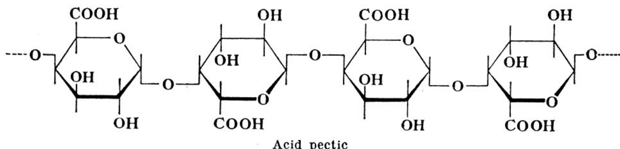
Structură de tipul levanului (legătură 2,6) au încă: *secalina* (din secară necoaptă) și *fleina* (dintr-o altă graminee: timoftica; *Phleum pratense*), precum și polizaharidele din frunzele de orz și din șuvarul de munte *(Poa trivialis)*.

Poliuronide. Se disting *poliuronide simple*, care dau prin hidroliză acizi uronici de diferite tipuri, și *poliuronide mixte*, care în afară de acizi uronici

mai dau şi monozaharide. În prima categorie se numără *acidul pectic* şi *acidul alginic*; cea de-a doua este reprezentată prin *poliuronidele bacteriale* şi prin *gumele şi mucilagiile vegetale.*

1. *Acidul pectic* este componenta principală a *pectinei*, o polizaharidă de schelet, care se găseşte în pereţii celulelor mai tuturor plantelor, mai ales în fructe şi în ţesuturile tinere, dar şi în lemn. În pectină, grupele carboxil ale acidului pectic sînt parţial esterificate cu metanol şi parţial neutralizate cu calciu sau magneziu. De obicei, pectina este asociată cu un araban şi un galactan (v. mai sus), cu care nu este înrudită chimic. Pectina formează geluri cînd este încălzită cu o soluţie de zaharoză slab acidulată, de aceea serveşte la fabricarea peltelii şi a marmeladelor.

Prin metoda metilării şi prin metoda oxidării cu acid periodic s-a stabilit că acidul pectic este format din resturi de acid α-D-galacturonic, în formă piranozică, unite prin legături 1,4:



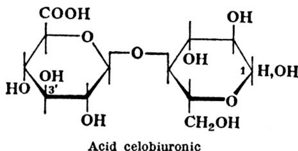
Acid pectic

Greutatea moleculară a acidului pectic, din diverse surse, variază între 25 000—100 000.

Acidul pectic şi sarea lui de calciu sînt insolubile în apă; sarea de sodiu este uşor solubilă. Prin hidroliză cu acizi minerali dă acid D-galacturonic, care la prelungirea fierberii trece în furfurol.

Acidul alginic are aceeaşi funcţie fiziologică în algele marine, ca acidul pectic în plantele terestre. La hidroliză dă acid D-manuronic, care este legat în macromoleculă, în formă piranozică, prin legături 1,4-β.

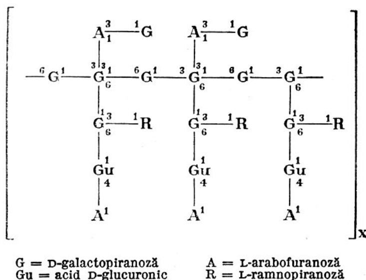
2. *Poliuronide din bacterii (Immuno-polizaharide).* Multe bacterii produc, în mediile de cultură sau în sîngele animalelor, polizaharide cu proprietăţi de antigeni (v. acolo). Polizaharida specifică a pneumococului dă, prin hidroliză parţială, *acid celobiuronic* (4-[β-D-glucuronozido]-D-glucoză):



Acid celobiuronic

Polizaharida respectivă este compusă din asemenea unități, legate β-glicozidic între pozițiile 1,3′. Structuri similare au și alte polizaharide izolate din bacterii.

3. *Gume și mucilagii vegetale.* Numărul imens de polizaharide aparținînd acestei clase face imposibilă o descriere amănunțită a lor aici. Aciditatea acestor compuși (a căror compoziție unitară este de multe ori îndoielnică) este datorită acizilor D-glucuronic sau D-galacturonic. Afară de aceștia se mai formează, din acești compuși, prin hidroliză: D-galactoză, D-xiloză și L-arabinoză și mai rar L-ramnoză și L-fucoză. Toate aceste monozaharide apar în formă piranozică, cu excepția L-arabinozei, care adoptă întotdeauna forma furanozică. Prin hidroliză menajată se obțin adesea acizi biuronici (asemănători acidului celobiuronic formulat mai sus). Structurile compușilor din această clasă sînt extrem de complexe și foarte ramificate. Ca exemplu se menționează guma arabică, produsă din diverse specii de *Acacia tropicali.* Se admite că unitatea, prin a cărei repetare este constituită macromolecula, conține 11 resturi de galactoză, 5 de arabinoză, 3 de ramnoză și 3 de acid glucuronic. Una din așezările posibile ale acestor resturi este:



G = D-galactopiranoză   A = L-arabofuranoză
Gu = acid D-glucuronic   R = L-ramnopiranoză

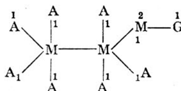
Una din reprezentările posibile ale unei unități ce se repetă în acidul arabic.

Polizaharide conținînd azot. *Chitina.* Substanța organică de schelet a insectelor, viermilor și moluștelor este o polizaharidă conținînd azot. Chitina se mai găsește și în ciuperci. După cum s-a arătat la pagina 275, chitina dă, prin hidroliză, N-acetil-glucozamină. Prin cercetări cu raze X s-a stabilit că macromoleculele chitinei au o structură și o așezare paralelă în cristal (perioada de identitate este 10,4 Å), în totul asemănătoare cu a celulozei, de care se deosebesc prin faptul că grupa OH din poziția 2, a acesteia, este înlocuită printr-un rest $NHCOCH_3$. Această structură explică marea rezistență mecanică a chitinei.

Muco-polizaharide. Combinațiile din această clasă se găsesc adesea în organismul animal, asociate cu polipeptide sau proteine conținînd hidrați de carbon (*glicoproteide* și *mucoproteide*; v. acolo). Vom menționa, în primul rînd, cele patru substanțe ale grupelor sanguine (A, B, AB și 0).

Substanța grupei sanguine A conține în porțiunea polizaharidică N-acetil-glucozamină, N-acetil-condrozamină, L-fucoză și D-galactoză, iar porțiunea polipeptidică este compusă din 11 amino-acizi.

Ovomucoida, din albușul de ou, rămîne în soluție după coagularea proteinelor, dar precipită cu etanol. Porțiunea de hidrat de carbon din ovomucoidă (20%) are următoarea structură probabilă:



în care M = manoză, G = D-galactoză, iar A = N-acetil-D-glucozamină, toate în forma piranozică. Formula reprezintă molecula întreagă; substanța aceasta nu este deci o polizaharidă propriu-zisă, ci mai degrabă o oligozaharidă compusă din 11 resturi de monozaharide. Remarcabil este conținutul mare în azot, datorit glucozaminei.

Acidul hialuronic, găsit în mucoida din umoarea sticloasă și din cordonul ombilical, dă prin hidroliză N-acetil-glucozamină și acid glucuronic, în proporție echimoleculară. Aceste două componente sînt legate între ele alternativ în catene macromoleculare, cu greutate moleculară aproximativ 200 000. S-a putut izola, prin hidroliză parțială, o dizaharidă compusă din cei doi derivați menționați mai sus. În organism se găsește o enzimă, *hialuronidaza*, care hidrolizează această polizaharidă. În organism, acidul hialuronic este legat de proteine (mucoide, v. p. 436).

Polizaharide conținînd resturi de sulfat. Polizaharidele din algele marine conțin adesea sulf legat sub formă de sulfat acid, $>CH-O-SO_3H$. Vom menționa numai *agarul*, din algele roșii (diferite specii de *Gelidium*), din mările japoneze, care dă prin hidroliză D-galactoză, alături de puțină L-galactoză. Resturile de acid sulfuric apar în proporție mică (0,5%), probabil și din cauză că ele se elimină în operațiile de purificare. Utilizarea agarului în mediile de cultură pentru microbi este cunoscută.

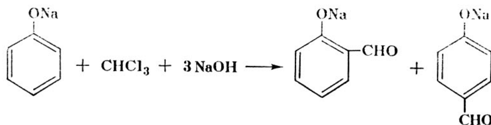
În organismul animal se găsesc mai multe polizaharide complexe, conținînd azot și resturi de sulfat, de obicei asociate cu proteine. Una dintre acestea, *acidul condroitin-sulfuric* este, alături de colagen, o componentă esențială a cartilajelor (de exemplu a septului nazal) și a materiei organice din oase și din piele. Acidul condroitin-sulfuric este o polizaharidă compusă din acid glucuronic și din N-acetil-condrozamină, în proporție echivalentă. Restul de acid sulfuric este legat de condrozamină. Acidul condroitin-sulfuric formează combinații cu proteinele.

Heparina, un anticoagulant sanguin utilizat în medicină, este un copolimer al glucozaminei cu acid D-glucuronic. Restul de acid sulfuric este legat de atomul de azot.

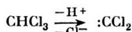
3. ALDEHIDE ȘI CETONE FENOLICE

Aldehide și cetone fenolice se întîlnesc frecvent în natură, în special în vegetale. Pentru sinteza lor nu se pot aplica decît rar metodele generale de preparare ale aldehidelor și cetonelor. În schimb, marea reactivitate a nucleului fenolic dă posibilitatea unor sinteze speciale.

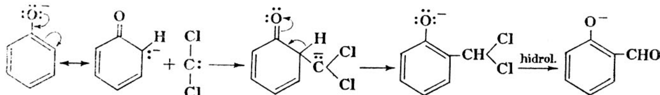
1. *Sinteza aldehidelor fenolice după Reimer şi Tiemann* (1876). Fenolul reacţionează cu cloroformul, în prezenţa hidroxidului de sodiu, dînd *o*-hidroxibenzaldehidă (salicilaldehidă) şi *p*-hidroxibenzaldehidă:



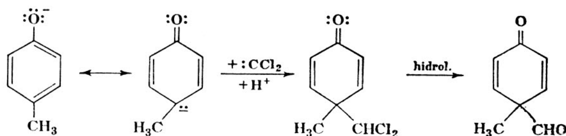
Intermediar ia naştere diclorcarbena, prin acţiunea hidroxidului alcalin asupra cloroformului (v. vol. I):



Carbena avînd un orbital neocupat la carbon este puternic electrofilă şi reacţionează cu ionul de fenoxid:

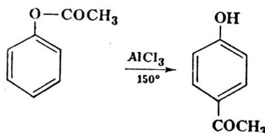


La *o*- şi la *p*-cresol, pot fi izolaţi, alături de aldehide, şi compuşii cloruraţi cu caracter cetonic *(chinoli)*, corespunzînd produsului intermediar de mai sus (Auwers):

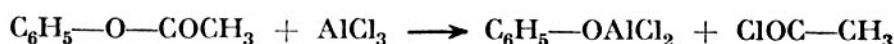


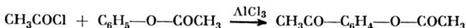
2. *a. Sinteza Friedel-Crafts* a cetonelor (din hidrocarburi aromatice, cloruri acide şi clorură de aluminiu) se aplică la eterii fenolilor, nu însă la fenolii liberi, care sînt prea reactivi. Neajunsul acesta poate fi uneori ocolit folosind drept dizolvant nitrobenzenul, care atenuează activitatea clorurii de aluminiu prin formarea unui complex.

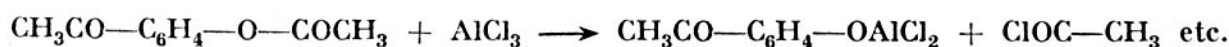
b. Transpoziţia Fries (1908). Esterii fenolilor se izomerizează cînd sînt încălziţi cu clorură de aluminiu, trecînd în cetone fenolice:



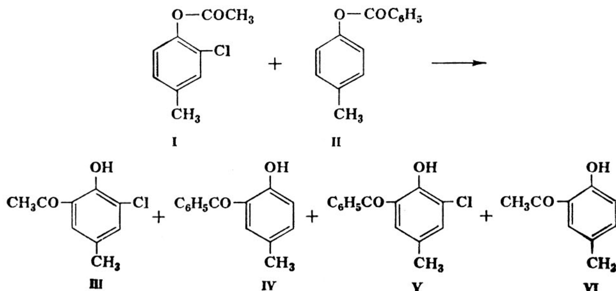
Grupa acil migrează de preferinţă în poziţia *para*, iar cînd aceasta este ocupată, în *orto*. Mecanismul este intermolecular, intermediar apare clorura acidă:



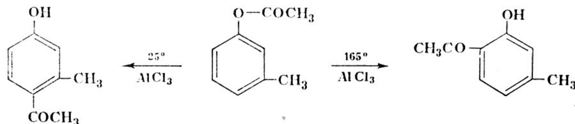




Acest mecanism se sprijină pe reacţiile „încrucişate" ce se observă cînd se încălzesc, cu clorură de aluminiu, la 150°, amestecuri de doi fenoli acilaţi cum sînt I şi II; în afară de produşii „normali" de reacţie, III şi IV, se obţin şi hidroxi-cetonele V şi VI, ce nu pot lua naştere decît în reacţii intermoleculare:



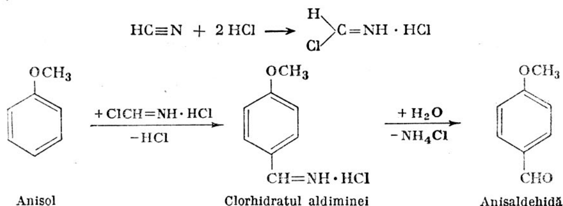
La transpoziţia Fries se observă adesea un curios efect de temperatură. Astfel, acetatul de *m*-cresil dă, prin tratare cu clorură de aluminiu, la 25°, aproape numai 4-hidroxi-2-metilacetofenonă (80%), în timp ce la 165° se formează 2-hidroxi-4-metilacetofenona (95%) (Rosenmund):



4-Hidroxi-2-metilacetofenona se transformă în 2-hidroxi-cetona izomeră cînd este încălzită cu $AlCl_3$ la 170°; reacţia este deci reversibilă (izomerizări de acest tip au fost observate numai la *p*-hidroxi-cetone).

c. Sinteza aldehidelor fenolice după L. Gattermann. Se obţin aldehide fenolice şi eterii lor, saturînd cu acid clorhidric uscat, un amestec al fenolului sau al eterului fenolic cu acid cianhidric, în prezenţa unui catalizator. În cazul eterilor fenolici se foloseşte drept catalizator clorură de aluminiu, iar în cazul fenolilor monohidroxilici, de obicei, clorură de zinc; fenolii di- şi trihidroxilici reacţionează de cele mai multe ori fără catalizator. Produsul acestei

reacţii este o *aldimină*, care, încălzită cu apă, trece, prin hidroliză, în aldehida respectivă. Se admite că acidul cianhidric adiţionează o moleculă de acid clorhidric şi formează o clorură de imidoil, neizolabilă, „clorură de formimidă", care se condensează cu fenolul:

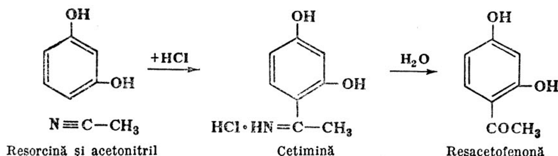


Anisol Clorhidratul aldiminei Anisaldehidă

Grupa aldehidică intră numai în poziţia *para* faţă de hidroxil. O excepţie o formează β-naftolul, care reacţionează în poziţia α, învecinată.

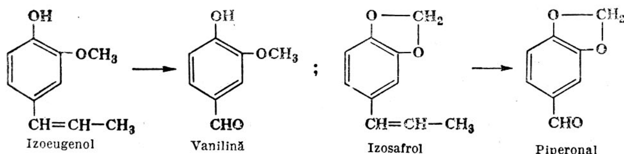
Mecanismul acestei reacţii, mult cercetat în anii din urmă, poate fi astfel rezumat (după Ch. Grundmann, 1955): acidul cianhidric formează, cu acid clorhidric uscat, triclor-hexahidro-triazina simetrică, sub forma unui clorhidrat $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3\ HCl$ (vol. I). Acesta dă cu clorură de aluminiu un complex $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3\ HCl \cdot 3\ AlCl_3$ (p. t. 62°), care se descompune uşor dînd acid cianhidric, acid clorhidric şi, cu mare probabilitate, şi „clorură de formimidă" nestabilă. Aceasta este probabil intermediarul în reacţia de formare a aldiminei, aşa cum s-a formulat mai sus.

d. Nitrilii reacţionează analog acidului cianhidric şi dau cetone fenolice (K. Hoesch):



Resorcină şi acetonitril Cetimină Resacetofenonă

3. Metoda oxidativă se aplică uneori pentru obţinerea aldehidelor fenolice. Astfel, din izoeugenol (după o prealabilă protejare a grupei fenolice prin acetilare) se obţine *vanilină*, prin oxidare cu acid cromic sau cu ozon; din izosafrol (vol. I) se obţine, în mod asemănător, *piperonal*:



Izoeugenol Vanilină Izosafrol Piperonal

Proprietăţi. Reactivitatea grupei carbonil, în aldehidele fenolice, este similară cu a benzaldehidei, dar în general mai slabă. Aldehidele fenolice reduc soluţia amoniacală de săruri de argint, nu însă soluţia Fehling. La aer nu suferă autoxidare (din cauza acţiunii inhibante a grupelor fenolice); eterii aldehidelor fenolice se autoxidează însă normal. Oxidarea *o*- şi *p*-hidroxi-aldehidelor, la acizii fenolici respectivi, reuşeşte în general greu, cel mai bine prin topire alcalină. (Benzaldehida dă, în aceste condiţii, reacţia Cannizzaro.) *m*-Hidroxibenzaldehida şi eterii aldehidelor fenolice dau reacţie Cannizzaro normală.

Cu apă oxigenată, în mediu alcalin, *o*- şi *p*-hidroxi-aldehidele şi -cetonele reacţionează înlocuind grupa carbonil printr-un hidroxil:



$$o\text{- sau } p\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—COCH}_3 + \text{HO—OH} \longrightarrow \text{HO—C}_6\text{H}_4\text{—OH} + \text{HOOC—CH}_3$$

Hidroxilul fenolic al aldehidelor şi cetonelor fenolice reacţionează normal; el poate fi alchilat şi acilat. Cu clorură ferică, substanţele din această clasă dau coloraţii intense, datorite grupelor OH fenolice.

Reprezentanţi mai importanţi ai clasei. *Salicilaldehida*, *o*-hidroxibenzaldehida (p.t. 1,6°; p.f. 196°) se găseşte în unele uleiuri eterice, cum este cel de creţuşcă *(Spiraea ulmaria)*. Glicozida aldehidei salicilice, *helicina*, a fost izolată din diverse specii de spiraea.

Combinaţia sodată (fenoxidul) a salicilaldehidei este galbenă, spre deosebire de a *p*-hidroxibenzaldehidei care este incoloră.

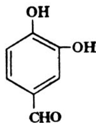
Salicilaldehida serveşte la prepararea cumarinei (p. 667).

p-Hidroxibenzaldehida (cristale cu p.t. 116°) se obţine prin reacţia Reimer-Tiemann, alături de aldehida salicilică.

Eterul metilic al acestei combinaţii, *anisaldehida (p-metoxibenzaldehida)* (lichid, p.f. 248°), se găseşte în unele uleiuri eterice şi se prepară din anetol (vol. I), prin oxidare cu acid cromic sau cu ozon. Serveşte în parfumerie.

Protocatechualdehida (3,4-dihidroxibenzaldehida) se prepară sintetic din pirocatechină, prin metoda Reimer-Tiemann sau Gattermann.

Vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehida), eterul monometilic al protocatechualdehidei (cristale cu p. t. 83°, sublimabile), este principiul parfumat al vaniliei (fructele de *Vanilia planifolia*, care conţin vanilină în proporţie de aproximativ 2%), al orhideei din Bucegi *(Nigritella angustifolia)* şi a altor plante. Vanilina se prepară pe scară mare, pornindu-se de la izoeugenol sau de la guajacol, prin metodele arătate mai sus, sau prin oxidarea blîndă a acidului ligninsulfonic.



Protocatechu-aldehidă

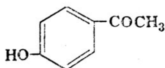
Izovanilina (3-hidroxi-4-metoxibenzaldehida) şi *veratrumaldehida* (3,4-dimetoxibenzaldehida) se obţin din protocatechualdehidă respectiv din vanilină, prin metilare. Izovanilina nu se găseşte în natură, veratrumaldehida numai rar.

Piperonalul (heliotropina), eterul metilenic al protocatechualdehidei (p.t. 37°), se obţine prin oxidarea acidului piperic sau a izosafrolului, după

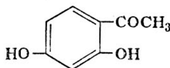
cum s-a arătat mai sus. Această metodă din urmă se aplică şi industrial. Prin hidroliză cu acizi diluaţi, piperonalul dă protocatechualdehidă şi formaldehidă. Piperonalul are miros de heliotrop; serveşte în parfumerie.

Cetone fenolice. În regnul vegetal se întîlnesc numeroase cetone fenolice, atît libere cît şi sub formă de eteri fenolici sau de glicozide. După constituţia lor chimică, distingem mai multe grupe:

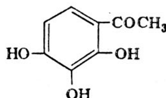
1. Grupa *hidroxi-acetofenonelor* numără următorii compuşi:



p-Hidroxiacetofenonă



Resacetofenonă

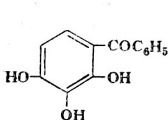


Galacetofenonă

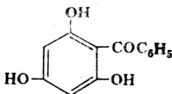
p-Hidroxiacetofenona (p.t. 107°) apare sub forma glicozidei *piceina* în acele bradului şi în coaja de salcie.

Resacetofenona (p.t. 142°) se obţine sintetic prin încălzirea resorcinei cu acid acetic şi clorură de zinc. Eterul monometilic în poziţia *para* faţă de carbonil, *paeonolul*, se găseşte, ca glicozidă, în bujor. *Galacetofenona* este un produs sintetic obţinut din pirogalol, acid acetic şi clorură de zinc.

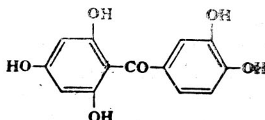
2. *Hidroxi-benzofenonele* mai importante sînt:



Galobenzofenona



Florbenzofenona



Maclurina

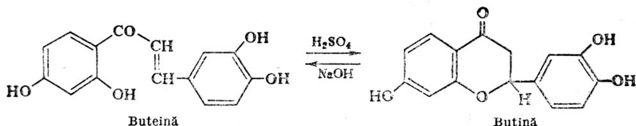
Galobenzofenona se prepară sintetic din pirogalol, acid benzoic şi clorură de zinc. Sub numele de galben de alizarină A, a servit drept colorant. Pe mordant de aluminiu dă o coloraţie galbenă, rezistentă.

Florbenzofenona este tot un produs sintetic, preparat din floroglucină şi benzonitril, prin metoda Hoesch. Eterii metilici ai florbenzofenonei, izolaţi din coaja de „coto“ (a unei specii de lauracee sudamericane) se numesc *cotoine.*

Maclurina este colorantul din „lemnul galben“ al arborelui *Chlorophora* sau *Maclura tinctoria*, din Brazilia. Structura acestei substanţe a fost stabilită prin eterificarea hidroxililor cu sulfat de metil şi topirea alcalină a eterului pentametilic obţinut. Operaţia aceasta duce la trimetil-eterul floroglucinei şi la acidul veratric. Maclurina a fost preparată şi sintetic, din floroglucină şi nitrilul acidului protocatechic, prin metoda Hoesch. În lemnul galben, maclurina este însoţită de o flavonă, morina (v. acolo), utilizată de asemenea drept colorant.

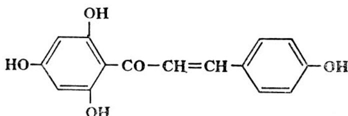
3. Hidroxi-derivații benziliden-acetofenonei, numiți *chalcone* (vol. I), se întîlnesc în unele specii vegetale. Chalconele sînt de aproape înrudite cu coloranții naturali din importanta clasă a flavonelor (v. acolo).

Buteina se găsește sub formă de glicozidă în florile de *Butea frondosa* din Asia orientală. Această glicozidă este întrebuințată drept colorant, sub numele de Tesu. Prin tratare cu acizi, buteina se ciclizează, printr-o adiție intramoleculară, trecînd în derivatul dihidroflavonic (flavanonic) corespunzător, *butina*:



Sub influența alcaliilor, se regenerează derivatul chalconic. O transformare asemănătoare se produce probabil și în plantă.

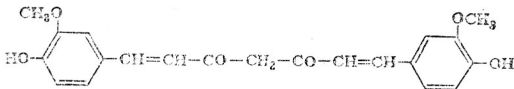
Salipurpolul se întîlnește, sub forma glicozidei sale, *salipurpozida*, în unele specii de salcie. Structura sa rezultă din topirea alcalină, care duce la floroglucină și acid *p*-hidroxicinamic (acid *p*-cumaric):



Formula aceasta se deosebește de a floretinei, descrisă mai jos, prin lipsa a doi atomi de hidrogen. Proprietățile fiziologice ale glicozidelor celor două combinații sînt identice.

Cartamina are același schelet ca salipurpolul, dar conține, în nucleul floroglucinic, un hidroxil mai mult decît acesta. Cartamina este colorantul din florile de șofrănaș *(Charthamus tinctorius)*, cultivat înainte și în țara noastră.

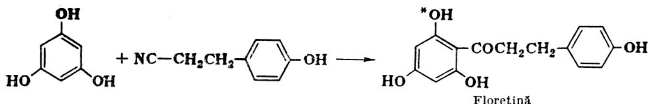
Curcumina este colorantul galben din „curcuma“, rădăcina plantei *Curcuma longa*, originară din Asia orientală:



Această substanță, cunoscută din antichitate, este unul dintre puținii coloranți substantivi naturali ai bumbacului. Se întrebuințează și ca indicator, căci virează în brun cu alcaliile. În stare liberă, combinația aceasta apare în forma enolică a formulei de mai sus.

4. Glucozida *florizina* (Phlorrhizin), din coaja mărului, părului, prunului, din rosacee și din alte plante, se desface prin hidroliză cu acizi sau cu emul-

sină în glucoză și în *floretină*. Această hidroxi-cetonă este scindată de alcalii, la cald, în acid *p*-hidroxihidrocinamic (acid floretinic) și floroglucină. Floretina a fost sintetizată prin condensarea nitrilului acidului *p*-hidroxihidrocinamic cu floroglucină după Hoesch:



Floretină

În formulă, este însemnat printr-o steluță acela dintre hidroxilii floretinei de care este legat restul de glucoză, în glucozidă. Florizina produce la animalele superioare diabet artificial (glucozurie); servește în cercetări fiziologice.

Produși vegetali cu schelete C_6-C_3 și C_6-C_3-C_6. În natură sînt mult răspîndiți derivați de fenoli cu o catenă laterală de trei atomi de carbon și alții conținînd două nuclee fenolice legate la marginile unei asemenea catene. Din prima categorie fac parte compuși ca anetolul, eugenolul, safrolul, descriși în vol. I, și alții descriși în prezentul volum, ca de exemplu: acidul cinamic, acidul cafeic, cumarinele, fenilalanina, tirosina, efedrina, cloramfenicolul și numeroși alți compuși izolați din plante. Sub numele de *lignani* se cuprind o serie de dimeri ai eugenolului și ai altor alil- sau propenil-fenoli, izolați din rășini de conifere. Cel mai important compus din această clasă este însă lignina. Printre produșii naturali cu schelet C_6-C_3-C_6 se numără buteina, butina, floretina, descrise în paginile precedente, apoi: antocianidinele, flavonele, catechinele și unii alcaloizi.

Toți compușii cu schelete C_6-C_3 și C_6-C_3-C_6 provin din transformări biochimice ale hidraților de carbon. Ca intermediari apar acidul shikimic și acidul prefenic (v. acolo).

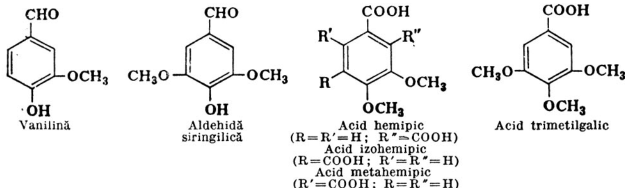
Lignina este, după cum s-a mai spus, o componentă esențială a lemnului, a doua în importanță după celuloză. Separarea de celuloză, cu care este intim întrețesută, se bazează pe hidroliza acesteia cu acizi tari, urmată de obicei de dizolvarea celulozei degradate, cu soluție cuproxam. Aceste operații brutale produc probabil și modificări în structura ligninei.

Lignina astfel obținută se prezintă ca o masă amorfă, brună, insolubilă în apă și în dizolvanții organici, cu proprietățile unui polimer de greutate moleculară mijlocie.

Analiza elementară arată prezența elementelor C, H și O, în proporții variind cu specia vegetală și vîrsta plantei. Prin analiză funcțională (metoda Zeisel; vol. I), s-a găsit că lignina de conifere conține 15—16% grupe metoxil, CH_3O, fenolice, iar lignina de foioase 21—22% asemenea grupe. S-au pus în evidență și grupe OH fenolice în proporție mică, 0,6%.

Prin oxidarea blîndă a ligninei din lemn de conifere (gimnosperme), cu nitrobenzen sau oxid cupric, în soluție alcalină, la 160°, se obține *vanilină*. Din lignina de foioase (angiosperme) se formează, alături de vanilină, și *aldehida siringilică*. Dacă se încălzește lignină de conifere, cu KOH concentrat, la 170°, iar produșii obținuți se metilează cu dimetilsulfat (pentru a proteja grupele OH fenolice liberate) și apoi se oxidează cu permanganat se obțin, printre alți produși

de oxidare, *acidul veratric* (v. acolo), *acidul izohemipic* și *acidul metahemipic*. Din lignina de foioase se obține, în mod similar, și *acid trimetilgalic*:

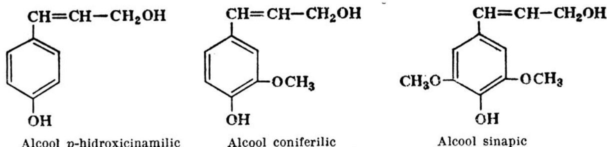


Vanilină | Aldehidă siringilică | Acid hemipic (R=R'=H; R"=COOH) Acid izohemipic (R=COOH; R'=R"=H) Acid metahemipic (R'=COOH; R=R"=H) | Acid trimetilgalic

Se deduce de aici că lignina de conifere conține, în majoritatea ei, un inel de guajacol (eter monometilic al pirocatechinei) în timp ce lignina foioaselor conține, alături de acesta, și un inel de eter 1,3-dimetilic al pirogalolului.

Grupa aldehidică, respectiv grupa carboxil din produșii de oxidare de mai sus, provine dintr-o catenă laterală. Aceasta are trei atomi de carbon, după cum s-a stabilit prin etanoliză, în prezență de HCl (H. Hibbert) și prin hidrogenare catalitică cu cromit de cupru la 250° și 275 at. În aceste reacții se obțin diferiți compuși simpli cu schelet C_6-C_3, ce iau naștere prin ruperi de legături C—O.

S-a bănuit încă de mult (Klason, 1897) că lignina de conifere este polimerul *alcoolului coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxicinamilic). Această ipoteză a fost confirmată prin lucrările strălucite ale lui K. Freudenberg (1930—1965). Alcoolul coniferilic se găsește în sucul cambial al coniferelor, sub forma glicozidei *coniferina* (v. acolo). În regiunea din cambium în care are loc sinteza ligninei se găsesc și enzimele: β-glucozidază, laccază și peroxidază. Prima pune în libertate alcoolul coniferilic din coniferină. Laccaza face parte din clasa fenol-oxidazelor. Ea produce o dehidrogenare a alcoolului coniferilic cu oxigen din aer, ducînd la un radical liber care se polimerizează. În mod similar acționează și peroxidaza, folosind însă ca oxidant apa oxigenată. Încorporîndu-se alcool coniferilic marcat cu ^{14}C în sucul coniferelor, s-a izolat din păturile de celule în care are loc sinteza, o lignină radioactivă.

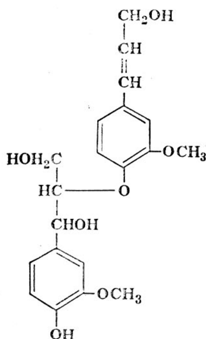


Alcool *p*-hidroxicinamilic | Alcool coniferilic | Alcool sinapic

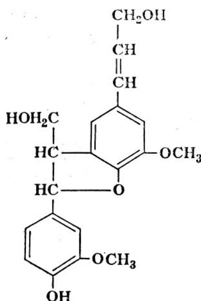
Lignina se formează prin copolimerizarea dehidrogenantă a alcoolului *p*-hidroxicinamilic, cu alcoolul coniferilic și cu alcoolul sinapic. Această reacție poate fi realizată și *in vitro* în prezența fenol-oxidazei (în soluție foarte diluată, la *pH* 5,5 și 20°) obținîndu-se lignine deosebit de pure. Dacă amestecul supus polimerizării dehidrogenante conține cei trei alcooli în proporția 6 : 80 : 14, se obține o lignină cu aceeași compoziție și cu proprietăți identice cu ale ligninei de molid. În lignina de fag cei trei alcooli apar probabil în proporția 5 : 49 : 46.

Prin întreruperea dehidrogenării enzimatice înainte de sfîrșit se pot izola dimeri ai alcoolilor hidroxi-cinamilici (lignani sau oligolignoli), care apar ca intermediari în sinteza ligninelor.

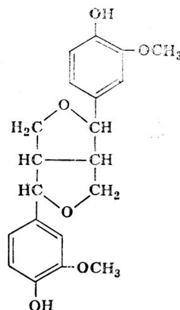
Au fost izolați numeroși asemenea lignani, din care redăm aici trei (toți trei derivînd de la alcoolul coniferilic).



Eter guajacil-gliceril-coniferilic
(I)



Alcool dehidroconiferilic
(II)

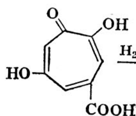


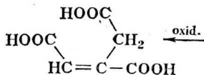
Pinorezinol
(III)

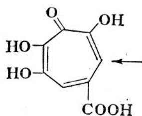
Primii doi conțin grupa —CH=CH—CH_2OH prin care se pot lega de alte molecule de alcooli hidroxi-cinamilici spre a forma macromolecule de lignină. Pinorezinolul se leagă printr-o grupă OH fenolică de o moleculă de alcool coniferilic, în același mod ca în I, dînd un trimer, guajacil-gliceril-β-pinorezinol-eterul, care, la rîndul lui, se poate condensa mai departe după aceeași schemă. În consecință diferitele lignine naturale sau sintetice au structuri complicate, neunitare.

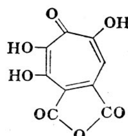
4. TROPOLONA ȘI TROPONA

Tropolona. Pentru a explica caracterul aromatic al *acidului stipitatic*, un metabolit al microorganismului *Penicillium stipitatum*, s-a propus, pe bază de considerații teoretice, o formulă cu inel cicloheptatrienic (M.J.S. Dewar, 1945). Formula aceasta a fost confirmată, între altele, prin oxidare la acid aconitic. Tot acid aconitic se obține dintr-un alt produs natural, *acidul puberulonic* (din *Penicillium puberulum*), care mai întîi se decarboxilează la fierbere cu apă dînd *acidul puberulic*:





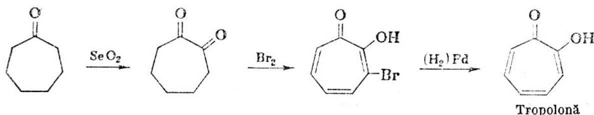




Acid stipitatic — Acid aconitic — Acid puberulic — Acid puberulonic

Sistemul ciclic de bază al acestor compuşi, *cicloheptatrienolona*, sau *tropolona*, apare şi în alţi produşi naturali, între alţii în cele trei α-, β- şi γ-*tujaplicine*, $C_{10}H_{12}O_2$, izolate din lemnul de cedru roşu *(Thuja plicata)*, care sînt izopropil-tropolone izomere, diferind între ele prin poziţia grupei izopropil faţă de atomii de oxigen. Alcaloidul *colchicina* conţine de asemenea un inel tropolonic.

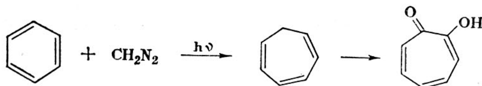
Sinteze. Mai multe sinteze ale tropolonei pornesc de la 1,2-cicloheptandionă, care se obţine din cicloheptanonă (suberonă) prin oxidare cu bioxid de seleniu. Cicloheptandiona tratată cu brom suferă dehidrogenare şi dă o bromtropolonă, din care se elimină bromul prin hidrogenare catalitică în prezenţa paladiului (J.W. Cook, 1951):



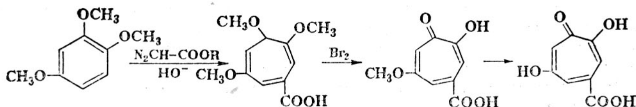
Dehidrogenarea cicloheptandionei poate fi efectuată şi direct cu bromsuccinimidă (T. Nozoe, 1951). O variantă mai simplă a acestei metode porneşte de la α-hidroxicicloheptanonă, obţinută din acid pimelic prin condensare aciloinică. Aceasta este dehidrogenată cu brom într-o singură etapă pînă la tropolonă (D.J. Cram):



O altă sinteză se bazează pe o reacţie de lărgire a nucleului benzenic cu diazo-derivaţi alifatici (vol. I). Astfel, din benzen şi diazometan se obţine *cicloheptatriena* sau *tropilidena*; aceasta oxidată cu permanganat trece, cu randament mic, în tropolonă (W.E. Doering):

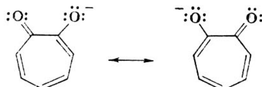


Reacţia aceasta din urmă poate fi extinsă la derivaţi substituiţi ai benzenului. Astfel a fost sintetizat acidul stipitatic, pornindu-se de la trieterul hidroxihidrochinonei (A.W. Johnson):

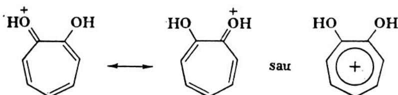


Proprietăți. 1. Tropolona formează cristale incolore, cu p.t. 50°, volatile, ușor solubile în apă și în dizolvanții organici. Derivații tropolonei sînt de asemenea incolori sau slab gălbui.

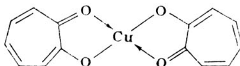
2. Tropolona este un acid relativ tare ($pK_a = 7{,}0$); descompune bicarbonatul cu efervescență. Anionul, de culoare galbenă, poate fi reprezentat prin două structuri echivalente (de energie egală); electronii π sînt deci repartizați simetric în întregul sistem:



Tropolona are de asemenea caracter bazic, căci formează săruri cristalizate cu acizii tari, cum sînt acidul clorhidric și acidul picric. Cationul acestor săruri conține un sistem de electroni simetric:



Tropolona dă complecși cu numeroși cationi metalici bi- și trivalenți. Complexul cu cuprul(II), solubil în cloroform, cu următoarea structură, servește la izolarea tropolonelor:

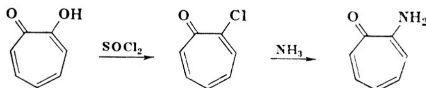


Complecșii cu ionul feric au culoare verde, la tropolonele simple, și roșie la hidroxi- și la benzotropolone. Servesc pentru recunoașterea tropolonelor.

3. Grupa OH a tropolonei poate fi alchilată cu diazometan, prin tratare cu ioduri sau sulfați de alchil și alcalii și chiar prin simplă încălzire cu un alcool și acid clorhidric. Această ultimă reacție are o mare asemănare cu metoda curentă pentru prepararea esterilor acizilor carboxilici. Eterii astfel obținuți pot fi hidrolizați atît cu acizi cît și cu baze și au deci caracter de esteri. Comportarea aceasta se explică prin structura tropolonei, care poate fi considerată ca un vinilog al carboxilului (un carboxil în care O și OH sînt despărțiți printr-un sistem de duble legături conjugate). În concordanță cu această interpretare, grupa CO din tropolonă nu dă reacțiile normale ale grupei carbonil cetonice (nu formează oxime, hidrazone etc.).

Grupa OH din tropolonă poate fi acilată. Tropolona formează un acetat, un benzoat etc.

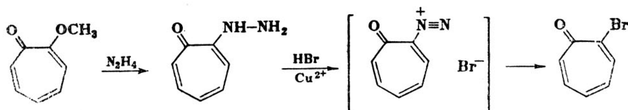
4. Caracterul de carboxil vinilog al tropolonei se manifestă într-o serie de reacții de înlocuire a grupei OH. Astfel, prin tratare cu clorură de tionil, tropolona trece în 2-clortroponă. În mod similar, prin tratare cu tribromură sau triiodură de fosfor, se obțin 2-brom- și 2-iodtropona. Acești compuși halogenați au comportare de cloruri acide. 2-Clortropona reacționează cu amoniac, dînd 2-aminotroponă:



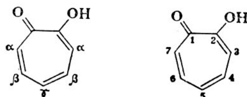
Prin tratare cu NaSH atomul de clor, din poziția 2, poate fi înlocuit cu grupa SH, iar prin tratare cu CH_3ONa poate fi înlocuit cu OCH_3. 2-Clortropona are deci comportarea unei cloruri acide (nu se condensează însă cu benzenul, în condițiile reacției Friedel-Crafts). Prin tratare cu alcalii, 2-halogenotroponele suferă îngustare de ciclu, în modul arătat mai departe.

2-Amino-troponele pot fi acilate la grupa NH_2. Prin tratare cu acid azotos nu dau însă săruri de diazoniu izolabile, ci suferă îngustare de ciclu.

Eterul metilic al tropolonei se comportă ca un ester, de exemplu dă cu hidrat de hidrazină o hidrazină substituită; bromhidratul acesteia oxidat cu sulfat de cupru trece în 2-bromtroponă (fără a da o sare de diazoniu izolabilă):



5. Tropolona este rezistentă la oxidare (v. de ex. metoda de formare din cicloheptatrienă, după Doering) și dă numeroase reacții de substituție electrofilă, asemănîndu-se prin aceasta cu compușii aromatici. Tropolona se comportă ca un fenol, substituindu-se în pozițiile α și γ.

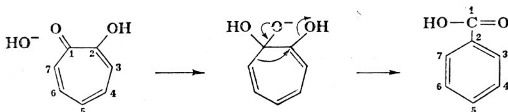


Astfel tropolona dă, prin nitrare cu acid azotic diluat, γ-nitrotropolonă, iar în anumite condiții, alături de aceasta, și mici cantități din izomerul α. Nitrozarea și cuplarea cu diazo-derivați aromatici are loc numai în poziția γ, întocmai ca la fenoli; în aceeași poziție intră și grupele CHO și COOH după

Reimer şi Tiemann. Prin bromurarea tropolonei se obţine izomerul α; bromurarea complexului cupric duce însă la izomerul γ. Sulfonarea nu reuşeşte cu acid sulfuric concentrat, probabil din cauza formării cationului descris mai sus. Tropolona poate fi însă sulfonată cu acid sulfamic, şi dă izomerul γ. Clorometilarea şi sinteza cetonelor după Friedel-Crafts nu au putut fi aplicate la tropolonă.

Halogenii în poziţia γ arată reactivitate redusă (aromatică). γ-Aminotropolonele se obţin din nitro-, nitrozo- sau azo-derivaţi prin reducere şi pot fi diazotate, dînd reacţia Sandmeyer. De asemenea dau reacţie Skraup şi Doebner-Miller (v. acolo). Această comportare aromatică contrastează cu aceea a izomerilor α (v. mai sus). β-Aminotropolona trece la tratarea cu acid azotos în β-hidroxitropolonă.

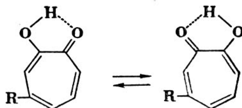
6. Tropolona suferă o *îngustare a ciclului*, la topirea alcalină, şi trece în acid benzoic. Reacţia aceasta caracteristică a tropolonelor are loc prin atac nucleofil al ionului HO^- la grupa cetonică:



Mulţi derivaţi ai tropolonei reacţionează în mod similar sub influenţa alcaliilor, chiar diluate. Astfel se comportă, de exemplu, 2-halogeno-troponele. Cum substituenţii îşi păstrează locurile lor în nucleu, reacţiile acestea pot servi pentru stabilirea structurii, derivaţii corespunzători ai benzenului fiind mai uşor de identificat.

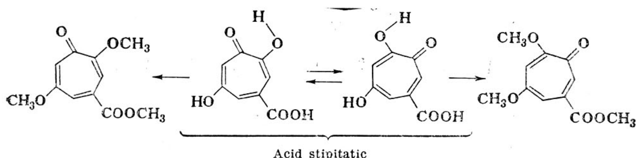
Eterul metilic al tropolonei (dar nu tropolona) se transformă, sub acţiunea metoxidului de sodiu, în benzoat de metil. Sub acţiunea hidrurii de litiu-aluminiu (atac prin ion de hidrură, $H:^-$) eterul metilic al tropolonei trece în benzaldehidă (în timp ce tropolona este redusă la o cicloheptendionă).

Tautomerie. Pe baza spectrului în infraroşu s-a stabilit existenţa unei legături de hidrogen intramoleculare; hidrogenul se bucură de o mare mobilitate, putînd uşor trece de la un atom de oxigen la altul:



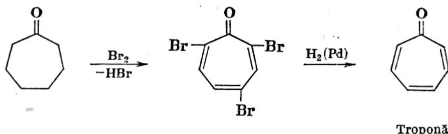
Această tautomerie a tropolonelor se manifestă prin inexistenţa unor izomeri de tipul formulat mai sus; de exemplu se cunoaşte un singur acid

stipitatic, care dă însă prin metilare (cu diazometan sau cu sulfat de metil şi alcalii) doi derivaţi trimetilaţi izomeri:



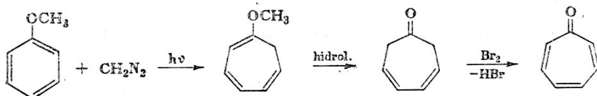
Acid stipitatic

Tropona. Compusul de bază al tropolonelor, *cicloheptatrienona* sau *tropona*, poate fi obţinut din cicloheptanonă prin bromurare, dehidrobromurare şi reducere (H.J. Dauben, 1951):



Troponă

O altă metodă porneşte de la anisol, al cărui ciclu este lărgit cu diazometan, la lumină, şi apoi dehidrogenat cu brom (Doering, 1951):



Tropona este un lichid incolor, distilabil în vid (p.f. 113°/15 mm) ce formează cristale la răcire (p.t. —5°); este miscibilă cu apa şi stabilă faţă de acizi, dar se descompune cu bazele. Cu acizi tari formează săruri cristalizate; cationul din aceste săruri este un ion de hidroxitropiliu (formula alăturată).

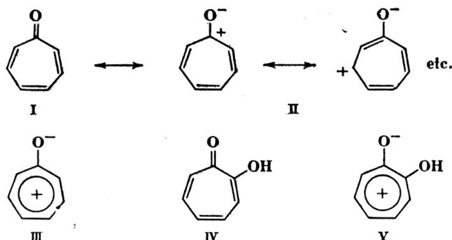


Structură. Datorită faptului că tropona şi tropolona dau unele reacţii care amintesc comportarea benzenului (v. mai sus), s-a pus întrebarea dacă aceşti compuşi nu posedă un sistem aromatic[1]. Pe de altă parte, tropona are şi unele proprietăţi de cetonă nesaturată şi anume formează o oximă, o semicarbazonă şi fenilhidrazonă; cu anhidridă maleică dă un aduct (sinteză dien, ca şi tropolonele simple).

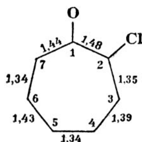
---

[1] Asupra acestor concepţii (expuse în vol. I) s-a revenit, în literatura chimică, pe baza datelor prezentate în cele ce urmează.

Structurile limită de tipul II arată că, în principiu, este posibil ca tropona să corespundă unui oxid de tropiliu III, în care 6 electroni π sînt delocalizați pe cei 7 atomi ai ciclului (v. sărurile de tropiliu, vol. I). Conform acestei formulări, tropolona ar corespunde unui hidroxi-derivat V.

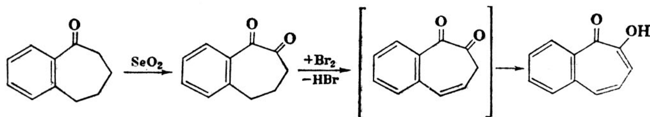


Deși s-a crezut un timp că anumite proprietăți fizice ale troponei și tropolonei justifică structurile aromatice (III și V), s-a dovedit în timpul din urmă (momente de dipol, susceptibilitate magnetică, spectre RMN) că tropona și tropolona corespund, în realitate, unor cetone nesaturate a căror structură poate fi bine redată prin formule de tipul I și IV.

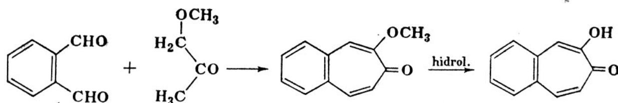


Analiza cristalografică cu raze X a 2-clortroponei a arătat că, deși sistemul este plan, în această substanță legăturile sînt alternate, lungimea legăturii 1,2 corespunzînd unei legături simple între atomi de carbon hibridizați sp^2 (1,48—1,50 Å). Conjugarea se extinde deci de la atomul de oxigen de-a lungul ciclului pînă la C^2, dar nu include legătura 1,2. Această structură corespunde unei polienone. Conform unor calcule recente, energiile de rezonanță ale troponei și tropolonei sînt de asemenea neglijabile.

Benzotropolone. α,β-Benzotropolona a fost obținută printr-o metodă similară celei folosite la prepararea tropolonei:



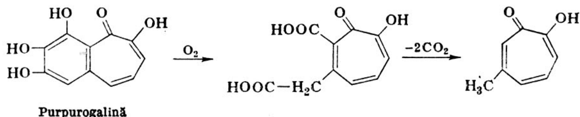
β,γ-Benzotropolona a fost sintetizată prin condensarea *o*-ftalaldehidei cu eterul metilic al hidroxiacetonei:



Ambele benzotropolone dau reacţiile grupei carbonil (de ex. formează *p*-nitrofenilhidrazone). De asemenea, tautomeria tropolonelor nu poate fi observată aici, grupa OH fiind localizată, în modul indicat în formulele de mai sus. Aceasta rezultă din faptul că benzotropolonele dau fiecare un singur eter metilic (v. mai sus cazul acidului stipitatic).

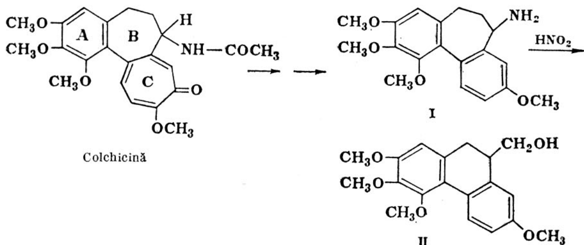
Purpurogalina, cunoscută încă din anul 1869, se formează prin oxidarea pirogalolului cu diferiţi oxidanţi, de exemplu cu apă oxigenată în prezenţa peroxidazei din hrean. Formează cristale roşii, cu p.t. 275°, greu solubile în majoritatea dizolvanţilor.

Structura purpurogalinei, multă vreme nelămurită, este aceea a unui derivat de benzotropolonă, după cum s-a stabilit prin sinteză şi prin degradare la β-metiltropolonă:



Colchicina. Alcaloidul din brînduşa de toamnă *(Colchicum autumnale)*; *colchicina*, $C_{22}H_{25}O_6N$, descoperit în 1819 de Pelletier şi Caventou, formează cristale incolore, cu p. t. 155—157°, levogire, solubile în alcool şi apă, cu reacţie neutră.

Colchicina conţine (după Dewar) două inele de şapte atomi, dintre care unul tropolonic. Cercetarea structurii (A. Windaus) a arătat că din cei şase atomi de oxigen ai moleculei, unul se află într-o grupă acetil legată de o amină primară, iar patru sub formă de grupe metoxil. Al şaselea nu dă reacţii caracteristice. Una din grupele metoxil (eterul tropolonic) se hidrolizează deosebit de uşor.



Inelul C se îngustează uşor prin reacţii de tipul menţionat mai sus, dînd (după hidroliză şi decarboxilare) un eter amino-fenolic (I). Acesta trece cu acid azotos în compusul II cu schelet fenantrenic (transpoziţie Demianov;

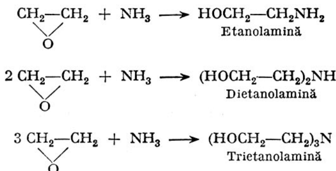
vol. I). Pe baza acestor reacţii de degradare şi a altora s-a ajuns la formula de mai sus a colchicinei (J. W. Cook). (—)-Colchicina a fost sintetizată de A. E. Eschenmoser (1959) şi de E. E. van Tamelen (1959).

Colchicina este o otravă puternică. În doze mai mici decît cele mortale, substanţa aceasta are proprietatea remarcabilă de a influenţa diviziunea celulară sau mitoza (otravă mitotică). Prin aplicare la plante s-au obţinut varietăţi cu un număr mărit de cromosomi şi o creştere uriaşă.

V. COMBINAŢII CU FUNCŢIUNI AZOTATE ALĂTURI DE ALTE FUNCŢIUNI

1. AMINO-ALCOOLI

Etilenoxidul reacţionează repede cu amoniacul, în soluţie apoasă, la temperatură joasă dînd un amestec de *etanolamină*, *dietanolamină* şi *trietanolamină* :



Dacă raportul molar dintre amoniac şi etilenoxid este 20 : 1, produsul conţine 75% monoetanolamină ; dacă acest raport este 1 : 1 se formează 75% trietanolamină. Cînd se lucrează cu un exces de etilenoxid iau naştere şi polimeri de forma:


$$R_2N—(CH_2—CH_2O)_n—CH_2—CH_2OH$$

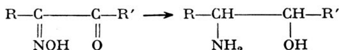
Cele trei etanol-amine, obţinute în această reacţie, se separă, după evaporarea apei, prin distilare sub presiune redusă.

Reacţia aceasta poate fi extinsă la alţi alchilen-oxizi. În locul acestora se pot folosi şi halohidrine, iar amoniacul poate fi înlocuit cu amine primare sau secundare.

Se mai obţin amino-alcooli prin diferite reacţii de hidrogenare, de exemplu pornind de la amino-esteri, prin tratare cu hidrogen în prezenţă de nichel-Raney sau mai bine cu hidrură de litiu-aluminiu:


$$R—CHNH_2—COOEt + 4[H] \longrightarrow R—CHNH_2—CH_2OH + EtOH$$

Izonitrozo-cetonele pot fi reduse cu cuplul zinc-cupru:

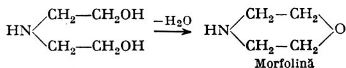


Proprietăți. Amino-alcoolii inferiori, din această clasă, sînt lichide vîscoase, higroscopice, miscibile în orice proporție cu apa și cu alcoolii; sînt greu solubili în hidrocarburi și în eter. Au puncte de fierbere ridicate, ceea ce indică o înaintată asociație moleculară prin legături de hidrogen. Bazicitatea amino-alcoolilor este mai mică decît a amoniacului; în stare concentrată, se combină însă cu bioxidul de carbon din atmosferă.

Grupele NH_2 și NH din amino-alcooli pot fi acilate. De asemenea, grupele OH dau reacțiile normale, de exemplu dau alcoxizi cu sodiu metalic.

Etanolamina, alcoolul β-aminoetilic sau *colamina* (p. f. 171°) se găsește și în natură, ca o componentă a fosfatidelor (vol. I), și provine probabil din serină, prin decarboxilare enzimatică.

Dietanolamina (p. t. 28°, p. f. 270°) trece prin distilare cu acid sulfuric într-un eter ciclic, *morfolina* (numită astfel din cauza unei presupuse înrudiri cu alcaloidul morfina):

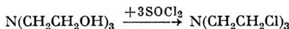


Trietanolamina, lichid (p. f. 270°/150 mm), are diverse întrebuințări tehnice.

Sărurile trietanolaminei cu acizii grași superiori (stearic, oleic și linolic) sînt săpunuri neutre, de consistența unei paste; sînt întrebuințate ca emulgatori pentru uleiuri, ceruri și asfalt și pentru alte scopuri, în industria textilă, a lacurilor, a pielăriei și în cosmetică.

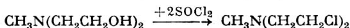
Trietanolamina în soluție apoasă servește, pe scară mare, la izolarea hidrogenului sulfurat din unele gaze industriale, cum sînt de ex. cele rezultate la hidrogenarea cărbunelui brun sub presiune. Hidrogenul sulfurat se combină la rece cu trietanolamina, formînd o sare, care la încălzire se descompune punînd în libertate hidrogenul sulfurat într-o formă concentrată (procedeele Girdler și Alkazid).

Halogeno-alchil-amine. Prin tratarea amino-alcoolilor cu hidracizi, sau mai bine cu clorură de tionil, se obțin halogeno-alchil-amine. Pornind de la trietanolamină, se obține *2,2′,2″-triclor-trietilamină* (clorhidrat: p. t. 131°):



$$N(CH_2CH_2OH)_3 \xrightarrow{+3SOCl_2} N(CH_2CH_2Cl)_3$$

În mod similar, de la N-metil-dietanolamină (obținută din metilamină și oxid de etilenă) se formează *metil-2,2′-diclor-dietilamină* (p. f. 64°/5 mm):

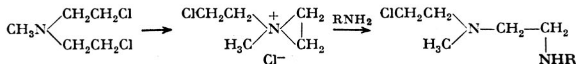


$$CH_3N(CH_2CH_2OH)_2 \xrightarrow{+2SOCl_2} CH_3N(CH_2CH_2Cl)_2$$

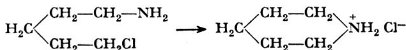
Compușii de acest tip se aseamănă structural cu iperita și au proprietăți vezicante, dar mai slabe decît aceasta („gaz muștar azotat" sau „iperită azotată"). Se utilizează ca medicamente anticanceroase (citostatice).

Atomul de halogen în poziția β față de azot se bucură de o reactivitate deosebită, datorită unui efect de vecinătate similar celui discutat la iperită (p. 148). Acțiunea

citostatică se bazează pe ușurința cu care are loc reacția cu grupe NH_2, NH sau OH din proteine:

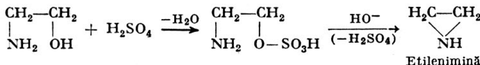


Halogeno-aminele cu catene mai lungi sînt stabile numai ca săruri; bazele libere suferă ciclizare prin alchilare intramoleculară. 1-Amino-5-clorpentanul trece astfel spontan în clorhidrat de piperidină:

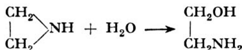


Ca și în alte reacții de ciclizare, se formează cel mai ușor ciclurile de cinci și de șase atomi.

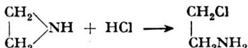
Etilenimine (aziridine). *Etilenimina*, analogul azotat al etilenoxidului, se obține pornind de la etanolamină; aceasta este transformată cu acid sulfuric într-un sulfat acid, care este apoi tratat cu un hidroxid alcalin:



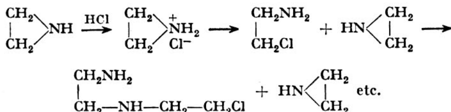
Etilenimina este un lichid volatil, cu miros amoniacal și p. f. 56°. Poate fi alchilată și acilată la grupa NH, dar dă ușor și reacții de adiție prin deschiderea ciclului, de ex. cu apă în soluție acidă:



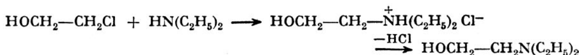
La fel reacționează cu hidracizii, dînd halogeno-etilamine:



Etilenimina este stabilă în absența acizilor dar se polimerizează violent, cu urme de acid clorhidric, la temperatura camerei:



Amino-alcooli N-alchilați. Prin combinarea halohidrinelor cu amine primare sau secundare se obțin etanolamine N-alchilate, sub formă de săruri, de exemplu:



N-*Dietilamino-etanolul*, p. f. 162°, este un intermediar în fabricarea unor medicamente importante, cum este *novocaina* (v. acolo).

Colina, *hidroxidul de 2-hidroxietil-trimetilamoniu*, este mult răspîndită în natură, ca o componentă a *lecitinelor* (vol. I). A fost izolată întîi din fierea de bou şi de porc, iar mai tîrziu a fost găsită în materia nervoasă. Materialul natural din care se izolează cel mai uşor colina este gălbenuşul de ou, bogat în lecitină; după hidroliza acesteia, se precipită colina sub forma unei săruri complexe cu clorură mercurică: $C_5H_{14}ONCl \cdot 6HgCl_2 \cdot H_2O$.

Colina, baza cuaternară de amoniu complet metilată a colaminei, se obţine sintetic din etilenoxid şi trimetilamină (Wurtz, 1868):

$$\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} + {}^{+}NH(CH_3)_3\ HO^- \longrightarrow \underset{\text{Colină}}{HOCH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ HO^-}$$

Clorura de colină se formează din etilenclorhidrină şi trimetilamină:

$$HOCH_2{-}CH_2Cl + N(CH_3)_3 \longrightarrow HOCH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ Cl^-$$

Colina liberă este extrem de higroscopică, de aceea nu se poate obţine decît cu greu cristalizată. Este o bază puternică, care reacţionează cu bioxidul de carbon din aer. Sărurile colinei, cum sînt clorura şi picratul, sînt frumos cristalizate.

Colina joacă un rol important în metabolismul animal. Ea este o vitamină, fiind de obicei socotită în grupa vitaminelor B. Serveşte organismului ca sursă de grupe metil, în sinteza metioninei (v. acolo) şi ca materie primă în sinteza lecitinelor. De asemenea, serveşte ca materie primă pentru sinteza acetilcolinei. Acetilarea colinei are loc cu ajutorul acetil-coenzimei A, care conţine o legătură bogată în energie:

$$\underset{\text{Colină}}{(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}CH_2{-}CH_2OH} + CH_3CO{-}CoA \longrightarrow \underset{\text{Acetilcolină}}{(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}CH_2{-}CH_2{-}OCOCH_3} + CoA$$

Acetilcolina este neurohormonul sistemului nervos parasimpatic şi, în această calitate, joacă un rol important în organism. Cînd un impuls străbate un nerv al acestui sistem, apare la marginea sa acetilcolină, care transmite impulsul mai departe, muşchiului. Efectul acesta este oprit după foarte scurt timp prin intervenţia unei enzime, *colinesteraza*, care se găseşte în ţesuturi şi care hidrolizează acetilcolina transformînd-o în acid acetic şi colină. Prin aceasta nervul este pregătit pentru a transmite un nou impuls.

Acetilcolina, injectată, produce o lărgire a capilarelor sanguine micşorînd tensiunea arterială; ea încetineşte bătăile inimii şi determină mişcările peristaltice ale intestinului. Acetilcolina este utilizată ca medicament.

Neurina, $[CH_2{=}CH{-}N(CH_3)_3]^+HO^-$, se formează din colină prin fierbere cu hidroxid de bariu sau sub acţiunea bacteriilor de putrezire; de aceea se găseşte printre substanţele bazice ce iau naştere la putrezirea proteinelor în cadavre (ptomaine). Este extrem de toxică.

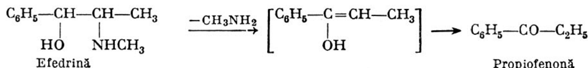
Sfingosina sau 2-aminooctadec-4-en-1,3-diolul se obţine prin hidroliza *sfingomielinelor*, o clasă de fosfatide izolate din ţesutul nervos. Sfingosina joacă în aceşti compuşi acelaşi rol ca glicerina în celelalte fosfatide (R—CO = restul unui acid gras):

$$\underset{\text{O sfingomielină}}{CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH{-}CHOH{-}\overset{\overset{\displaystyle R{-}CO{-}NH}{|}}{CH}{-}CH_2{-}O{-}\underset{\underset{\displaystyle O^-}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle O}{\uparrow}}{P}}{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3} \longrightarrow$$

$$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH{-}CHOH{-}CHNH_2{-}CH_2OH$$

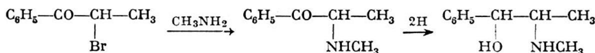
Efedrina. Se găsește, alături de alți alcaloizi înrudiți (menționați mai departe), în *Ephedra vulgaris* (o plantă ce crește la noi numai în Dobrogea, unde este numită cîrcel) și în alte specii de efedra, ce cresc în regiuni subtropicale. Efedrina a fost izolată de Nagai (1888).

Efedrina conține o grupă de alcool secundar, identificată prin benzoilare, și o grupă de amină secundară, ușor de recunoscut prin formarea unei nitrozamine. Prin încălzire, clorhidratul efedrinei se descompune în metilamină și propiofenonă (alături de fenilacetonă; Bodendorf, 1956). Această reacție, „scindarea hidraminică", se întîlnește și la alți compuși avînd un hidroxil, în poziția α față de un nucleu benzenic, și o grupă amino în β:

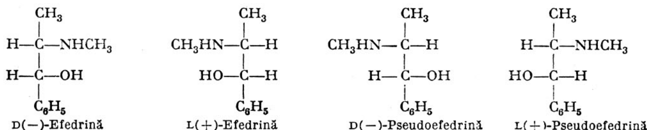


Rezultă de aici că efedrina este 1-fenil-2-metilamino-propanol-(1).

Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză pornind de la propiofenonă. Aceasta se transformă, prin bromurare directă, în brompropiofenonă, care se combină cu metilamină și apoi se hidrogenează (E. Späth, 1920):

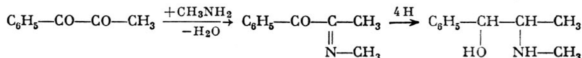


Molecula efedrinei conține, după cum se vede, doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică. În consecință există două perechi de enantiomeri, formînd doi racemici: DL-*efedrina* (forma *eritro*) și DL-*pseudoefedrina* (forma *treo*):



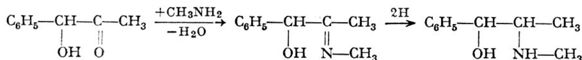
Alcaloidul principal din efedra, acela care posedă activitate fiziologică, este D(—)-efedrina. În plantă se mai găsesc, în cantități mici, L(+)-pseudoefedrină și alți patru alcaloizi înrudiți, ce se deosebesc de efedrine prin numărul grupelor metil legate de azot; doi din ei, D(—)-*norefedrina* și L(+)-*norpseudoefedrina*, nu sînt metilați la azot; ceilalți doi, D(—)-metilefedrina și L(+)-metilpseudoefedrina, au cîte două grupe metil la azot.

O sinteză, mai simplă, a efedrinei constă în hidrogenarea catalitică a unui amestec de fenilpropandionă (preparată analog cu diacetilul, vol. I) și metilamină. Intermediar se formează o bază Schiff:



În produsul acestei sinteze predomină DL-efedrina. Aceasta se separă de DL-pseudoefedrină pe baza solubilității diferite în cloroform. (O altă metodă de separare, bazată pe un efect de conformație al acestor compuși, a fost descrisă la p. 150.) Efedrina racemică poate fi scindată în enantiomeri cu ajutorul acidului tartric (Späth).

O sinteză asemănătoare celei de mai sus pornește de la D(—)-fenil-acetil-metanol, obținut pe cale fermentativă (v. p. 203). Acesta se hidrogenează, în prezență de metilamină, cel mai bine cu paladiu coloid după Skita sau cu amalgam de aluminiu. Se obține direct efedrină optic activă:

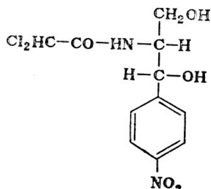


Ca medicament se utilizează mult și efedrină sintetică racemică (efetonină).

Acțiunea fiziologică a plantelor din genul efedra era cunoscută de grecii antici (Dioscorides) și de chinezi. Descoperirea ei era atribuită împăratului legendar Șen Nung, ce ar fi trăit în anul 3 000 î.e.n. Efedrina are un efect vasoconstrictor de durată mai lungă decît cel produs de adrenalină,de aceea se administrează pentru menținerea presiunii arteriale. Se utilizează și în guturai, astm, guturaiul fînului și în alte stări alergice. Efedrina este de asemenea un excitant al sistemului nervos central.

Cloramfenicol (Cloromicetină). Din culturile unei anumite tulpini de streptomices izolată din pămînt *(Streptomyces venezuelae)* a fost izolat (1947) un antibiotic, frumos cristalizat, gălbui, cu p. t. 151°, neutru, optic activ, cu formula brută $C_{11}H_{12}O_5N_2Cl_2$.

În acest compus a fost identificată prin spectrul în ultraviolet și pe cale chimică (reducere, urmată de diazotare și cuplare cu β-naftol) o grupă nitro aromatică, rar întîlnită în produșii naturali. Prin hidroliză se obține acid dicloracetic (nemaiîntîlnit printre produșii naturali), alături de o bază optic activă, $C_9H_{12}O_4N_2$. Aceasta regenerează din nou antibioticul inițial, prin acilare cu clorură de dicloracetil. Molecula mai conține două grupe OH alcoolice ce pot fi acetilate. Prin oxidare cu acid periodic se obține *p*-nitrobenzaldehidă, formaldehidă și acid formic. Din aceste reacții de degradare rezultă o structură relativ simplă:



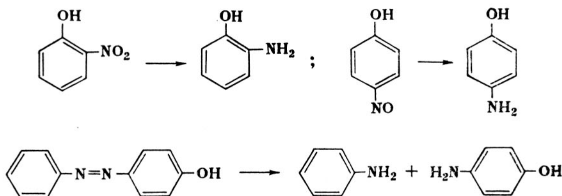
Cloramfenicol

Molecula conţine doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, întocmai ca efedrina. Prin metoda comparaţiei optice (p. 134) s-a stabilit înrudire configurativă cu D(—)-norpseudoefedrina. Cloramfenicolul este deci D(—)-*treo*-1-*p*-nitrofenil-2-dicloracetamido-propandiol-(1,3).

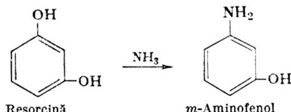
Cloramfenicolul, întrebuinţat ca medicament, se obţine astăzi numai sintetic. Importanţa terapeutică a acestui antibiotic constă în aceea că el este eficace nu numai împotriva bacteriilor ci şi a unor virusuri (pneumonia atipică, tusea convulsivă) şi a rickettsiilor ce produc tifosul exantematic.

2. AMINO-FENOLI

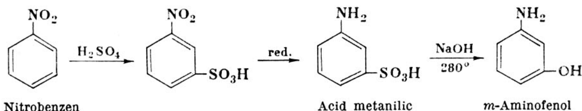
Metode de preparare. Amino-fenolii se prepară prin reducerea nitro-fenolilor, a nitrozo-fenolilor sau a hidroxi-azobenzenilor:



O metodă specială pentru obţinerea *p*-amino-fenolilor este transpoziţia fenil-hidroxilaminelor aromatice, sub acţiunea acizilor tari. *m*-Amino-fenolii se obţin din *m*-difenoli, prin încălzire sub presiune cu amoniac şi săruri de amoniu, la 200°, sau cu amoniac şi bisulfit de amoniu la 100° (reacţie Bucherer, vol. I):



m-Aminofenolul se prepară şi din acidul metanilic prin topire alcalină:



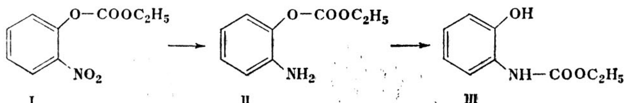
Se mai obţin amino-fenoli prin încălzirea halogeno-fenolilor, cu amoniac, în prezenţa sărurilor de cupru.

Proprietăţi. Amino-fenolii sînt substanţe solide, cristalizate, incolore cînd sînt proaspăt preparate. La aer, în special umed, se oxidează, colorîndu-se brun, pînă la negru; soluţiile apoase se alterează şi mai repede. Prin aceasta amino-fenolii se aseamănă cu fenolii polihidroxilici şi cu diaminele aromatice. Pe aceste proprietăţi reducătoare se bazează întrebuinţarea unora dintre amino-fenoli ca revelatori în fotografie.

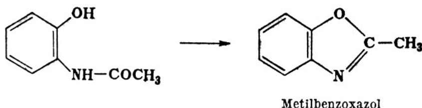
Amino-fenolii au proprietăţi slab bazice, formînd săruri cristalizate, cu acizii tari. De asemenea au proprietăţi slab acide: se dizolvă în hidroxizi alcalini ca fenoxizi, iar în condiţii adecvate grupele fenolice pot fi alchilate şi acilate. Grupa aminică în amino-fenoli se diazotează normal.

În afară de aceste reacţii generale, *o*- şi *p*-amino-fenolii arată şi unele reacţii specifice.

o-Aminofenolul (p. t. 174°), ca şi alţi *o*-amino-fenoli, se acilează cu agenţi de acilare întîi la grupa NH_2. Cu un exces de agent de acilare se acilează şi grupa OH. Derivaţii O-acilaţi se transpun în derivaţi N-acilaţi, prin simplă conservare în soluţie apoasă acidă. De obicei această transpoziţie se produce chiar în cursul reducerii compuşilor O-acilaţi ai nitro-fenolilor. Astfel nitroesterul I trece întîi într-un amino-ester II, al cărui clorhidrat se transformă, în soluţie apoasă, în uretanul III:



Caracteristică pentru *o*-amino-fenoli este marea lor tendinţă de a forma compuşi heterociclici prin ciclizare, asemănîndu-se în aceasta cu fenolii *o*-dihidroxilici şi cu *o*-diaminele aromatice. Astfel, prin încălzirea N-acil-*o*-fenolilor ei trec în derivaţi de benzoxazol:



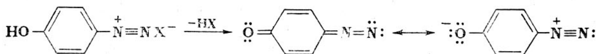
Metilbenzoxazol

m-Aminofenolul (p. t. 123°) se diazotează normal şi dă, prin bromurare, 2,4,6-tribrom-3-aminofenol. Este folosit ca materie primă în fabricarea acidului *p*-aminosalicilic (PAS, medicament antituberculos).

p-Aminofenolul (p. t. 184° desc.) serveşte ca revelator fotografic, sub numele de *rodinal*; la fel şi derivatul său N-metilat, *metolul*. (Un alt revelator fotografic din această clasă este 2,4-diaminofenolul, numit şi *amidol*). *p*-Aminofenolul se utilizează drept colorant pentru blănuri (oxidare directă pe fibră).

Eterii amino-fenolilor. Eterii metilici ai amino-fenolilor, amino-**anisolii**, $CH_3O—C_6H_4—NH_2$, se numesc *anisidine*, iar eterii etilici corespunzători, *fenetidine.* N-Acetil-derivatul *p*-fenetidinei, $C_2H_5O—C_6H_4—NH—COCH_3$, serveşte ca medicament (febrifug), sub numele de *fenacetină.* Prin introducerea restului de uree, în *p*-fenetidină, se obţine *dulcina*, $C_2H_5O—C_6H_4—NHCONH_2$, o substanţă de 500 de ori mai dulce decît zaharoza, întrebuinţată pentru îndulcirea alimentelor.

Diazo-fenoli (chinon-diazide). Amino-fenolii se diazotează normal, cu acid azotos în mediu de acid mineral, dînd săruri de diazoniu. Sărurile de diazoniu ale *o*- şi *p*-amino-fenolilor, tratate cu hidroxizi alcalini, dau în locul diazotaţilor aşteptaţi, prin eliminare de acid, „chinon-diazide“:

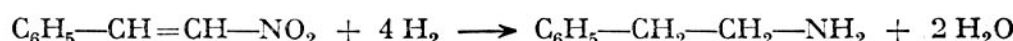


Chinon-diazidele sînt colorate intens, galben sau oranj, au puncte de topire scăzute şi sînt solubile în dizolvanţi nepolari. Cuplează încet cu β-naftolul, iar la fierbere cu apă degajă încet azot. La încălzire explodează.

Diazotipie. În procedeul cu acest nume, pentru reprodus planuri şi manuscrise, se foloseşte o hîrtie sensibilă (ozalid), acoperită cu un strat conţinînd o chinon-diazidă (de ex. cea obţinută prin diazotarea 1-amino-2-naftol-4-sulfonatului de sodiu), o componentă de cuplare (un fenol) şi un acid (tartric sau citric). Prin expunere la lumină, chinon-diazida se descompune în părţile luminate, nu însă în cele umbrite. Developarea se face prin introducerea hîrtiei într-o atmosferă de amoniac care neutralizează acidul şi face astfel posibilă cuplarea; aceasta are loc numai în părţile neluminate, ce mai conţin compus diazoic, în timp ce părţile luminate apar albe. În locul chinon-diazidelor se utilizează şi săruri de diazoniu stabile.

Hidroxi-derivaţi naturali ai fenil-etilaminei. În natură se întîlnesc mai mulţi derivaţi ai β-fenil-etilaminei, caracterizaţi prin acţiunea lor specifică asupra sistemului nervos simpatic (acţiune simpaticomimetică). Unul dintre cei mai importanţi compuşi din această clasă, efedrina, a fost descris mai sus. Aici ne vom ocupa de cîţiva derivaţi ai fenil-etilaminei hidroxilaţi în nucleul benzenic.

β-*Fenil-etilamina*, $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$, compusul de bază al acestei serii (lichid cu p. f. 198°) se formează prin decarboxilarea biochimică a fenilalaninei (v. acolo). Sintetic se obţine din ω-nitrostiren (vol. I) prin hidrogenare catalitică în prezenţa platinei coloide:



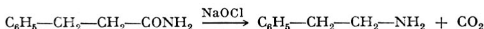
$$C_6H_5—CH{=}CH—NO_2 + 4\,H_2 \longrightarrow C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2 + 2\,H_2O$$

sau din cianura de benzil prin hidrogenare cu nichel Raney la 130°, în prezenţa unui mare exces de amoniac (pentru a împiedica formarea aminei secundare):



$$C_6H_5—CH_2—CN + 2\,H_2 \longrightarrow C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2$$

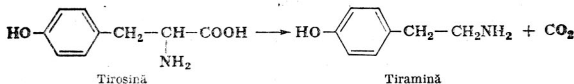
O altă metodă pornește de la amida acidului dihidrocinamic, care este supusă unei degradări Hofmann:



$$C_6H_5—CH_2—CH_2—CONH_2 \xrightarrow{NaOCl} C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2 + CO_2$$

Acțiunea simpaticomimetică se exercită atît asupra nervilor excitanți cît și ai celor inhibitori, ai sistemului simpatic. De aceea se produc, la diferitele organe, efecte opuse. Toate substanțele cu acțiune simpaticomimetică provoacă o creștere a presiunii arteriale, prin îngustarea tuturor vaselor sanguine (cu excepția arterelor coronare, care se lărgesc și a arterelor plămînului care nu par să sufere nici o influență). Activitatea inimii este mărită. Unii dintre mușchii netezi suferă contracții (de ex. ai uterului), în timp ce alții se destind (ai stomacului și ai intestinelor). Sînt excitante ale sistemului nervos central.

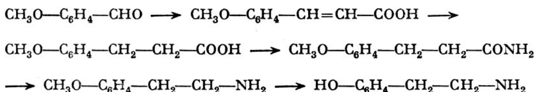
Tiramina, *p-hidroxifenil-etilamina* (foițe, p. t. 166°) se găsește în cornul de secară (ergot, *Claviceps purpurea*), o ciupercă parazită ce trăiește în ovarul florilor de graminee, în special al celor de secară. Tiramina se formează din amino-acidul tirosina, prin decarboxilare sub acțiunea unor enzime produse de ex. de bacteriile lactice, de bacilul coli și de bacteriile de putrefacție:



Tiramina a fost sintetizată prin hidrogenarea catalitică a *p*-hidroxibenzaldehid-cianhidrinei:



O altă sinteză pornește de la acidul *p*-metoxicinamic, preparat prin condensarea anisaldehidei cu acid malonic, în prezența piridinei (vol. I). Prin reducerea acestui acid se obține acidul hidrocinamic corespunzător, a cărui amidă se supune apoi degradării Hofmann, cu hipoclorit de sodiu. La sfîrșit se hidrolizează grupa eterică:



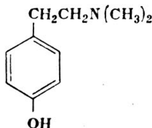
$$CH_3O—C_6H_4—CHO \longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH{=}CH—COOH \longrightarrow$$

$$CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—CONH_2$$

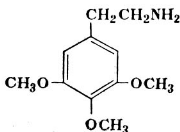
$$\longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—NH_2 \longrightarrow HO—C_6H_4—CH_2—CH_2—NH_2$$

Hordenina (p. t. 117—118°) este derivatul N-dimetilat al tiraminei. Substanța aceasta se găsește în embrionul orzului și are proprietăți fiziologice asemănătoare cu ale tiraminei, dar mai slabe. Hordenina se obține și din tiramină, prin metilare cu iodură de metil, în mediu alcalin, și îndepărtarea metilului legat de grupa fenolică.

Mezcalina (p. t. 35—36°) se găsește în cacteele din genul anhalonium. Se obține sintetic prin procedee analoage celor descrise mai sus pentru tiramină. Substanța aceasta produce asupra omului, chiar în doze minime, o intoxicație însoțită de curioase viziuni colorate.



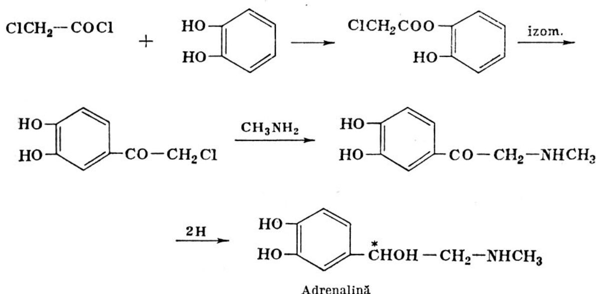
Hordenină



Mezcalină

Adrenalina (epinefrina) este produsul unor glande cu secreție internă, măduva capsulelor suprarenale. Adrenalina are o acțiune regulatoare asupra unor funcțiuni importante ale organismului și este, prin urmare, un *hormon*. Ea a fost primul hormon izolat în stare pură cristalizată (Takamine, Aldrich, von Fürth, 1901).

Structura adrenalinei a fost stabilită pe baza formulei brute, $C_9H_{13}O_3N$, a degradării prin topire alcalină, care duce la pirocatechină și la acidul protocatechic și a faptului că, în molecula ei, s-a putut dovedi existența unei grupe de alcool secundar și de amină secundară. Cu clorură ferică, adrenalina dă o colorație verde, datorită grupei pirocatechinice. Dovada definitivă a structurii a fost adusă pe calea sintezei (F. Stolz, 1903). Aceasta constă, în prima fază, în tratarea pirocatechinei cu clorura acidului monocloracetic și cu oxiclorură de fosfor. Se formează întîi un ester al pirocatechinei, care, sub influența oxiclorurii de fosfor, se izomerizează (transpoziție Fries), trecînd într-o clor-cetonă. Urmează o condensare cu metilamină și reducerea grupei cetonice cu amalgam de aluminiu sau catalitic:



Adrenalină

Adrenalina naturală este levogiră ($[\alpha]_D = -50{,}5°$). Produsul sintetic se separă în cei doi enantiomeri, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Izomerul dextrogir are o acțiune fiziologică de 15 ori mai slabă decît cel natural; prin în-

călzire, el se racemizează şi poate fi supus din nou scindării, obţinîndu-se astfel încă o cantitate de produs levogir. Adrenalina sintetică are întrebuinţări medicale întinse (sub formă de clorhidrat).

Adrenalina acţionează asupra organismului animal, îngustînd vasele sanguine și provocînd, prin aceasta, o mărire a tensiunii arteriale, lărgind pupila, accelerînd bătăile inimii și inhibînd mișcările stomacului și ale intestinului. Toate aceste efecte se produc și atunci cînd se excită nervii sistemului nervos simpatic. La excitarea acestor nervi apare, la marginea lor, o substanţă, *simpatina*, un amestec de adrenalină cu noradrenalină și poate și cu alte substanţe asemănătoare. Efectele acestea ale adrenalinei asupra organismului animal sînt, după cum se vede, antagoniste efectelor produse de acetilcolină. De aceea, nervii sistemului simpatic se numesc adrenergici, iar ai sistemului parasimpatic, colinergici.

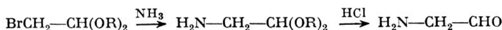
În afară de acţiunea regulatoare asupra tensiunii arteriale și deci a repartizării sîngelui în organism, adrenalina mai are o acţiune asupra metabolismului hidraţilor de carbon. În doze minime, adrenalina provoacă o creștere a concentraţiei glucozei în sînge, producînd glucozurie (v. „Insulina"). Datorită îngustării capilarelor sanguine adrenalina oprește hemoragiile, servind în chirurgie.

Efectele adrenalinei sînt de foarte scurtă durată, căci această substanţă este repede oxidată, mai ales în ficat.

Noradrenalina, omologul adrenalinei nemetilat la azot, este o componentă a simpatinei, după cum s-a mai spus. Se prepară sintetic și se folosește ca medicament, căci are proprietăţi puţin diferite de ale adrenalinei.

3. AMINO-ALDEHIDE ŞI AMINO-CETONE

1. *Aminoacetaldehida* se obţine sub formă de acetal prin tratarea bromacetalului acetaldehidei cu amoniac:



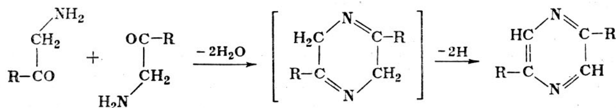
$$BrCH_2—CH(OR)_2 \xrightarrow{NH_3} H_2N—CH_2—CH(OR)_2 \xrightarrow{HCl} H_2N—CH_2—CHO$$

Din acest acetal se formează clorhidratul aminoacetaldehidei, prin hidroliză cu acid clorhidric. Combinaţia aceasta se mai poate prepara şi prin reducerea esterului glicocolului, H_2N-CH_2-COOR, cu amalgam de sodiu, în soluţie acidulată cu acid clorhidric.

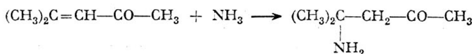
Aminoacetona, $CH_3COCH_2NH_2$, şi *aminoacetofenona*, $C_6H_5COCH_2NH_2$, se obţin, sub formă de clorhidraţi, pornindu-se de la clor- sau de la bromcetonele respective, prin metoda ftalimidei potasice (Gabriel, vol. I) sau prin reacţia cu hexametilentetramină (v. p. 356). Amino-cetonele se mai pot prepara şi din izonitrozo-cetone, cum este de exemplu izonitrozoacetona, $CH_3-CO-CH=NOH$, prin reducere cu clorură stanoasă.

α-Amino-aldehidele şi -cetonele, de tipul celor descrise mai sus, sînt stabile numai sub formă de săruri. În stare liberă, ele se transformă repede, prin autocondensare, în *pirazine*. Intermediar ar trebui să apară dihidropi-

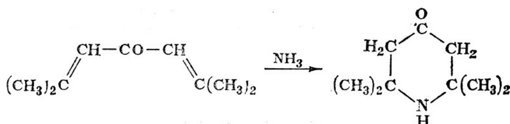
razine, care însă nu au putut fi izolate, din cauza marei lor tendințe de a pierde hidrogen și de a forma nucleul, cu caracter aromatic, al pirazinei:



2. *Diacetonamina. Triacetonamina.* β-Amino-cetonele se formează prin adiția amoniacului la cetone α,β-nesaturate. Oxidul de mesitil se transformă astfel în *diacetonamină* (lichid insolubil în apă, desfăcîndu-se în componente la încălzire):



Forona dă, în mod asemănător, *triacetonamina* (p. f. 250°; hidratul cu 1 mol H_2O, p.t. 58°):



Diacetonamina și triacetonamina se formează și direct din acetonă, prin saturare cu amoniac gazos. Intermediar apar probabil oxidul de mesitil și forona, care reacționează apoi în modul arătat.

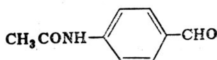
3. Cele trei *amino-benzaldehide* se prepară prin reducerea nitro-benzaldehidelor cu mijloace blînde, de exemplu cu hidroxid feros (sulfat feros și amoniac).

Amino-benzaldehidele au o mare tendință de a se autocondensa, prin formare de baze Schiff macromoleculare. Din cauza aceasta, *m*-aminobenzaldehida nici nu se poate obține în stare liberă. Soluția apoasă a *p-aminobenzaldehidei* (p. t. 71°) depune, după scurtă vreme, un produs de condensare insolubil, galben, format din mai multe molecule, unite între ele după schema:



$$H_2N—C_6H_4—CHO + H_2N—C_6H_4—CHO + ... \longrightarrow H_2N—C_6H_4—CH=N—C_6H_4—CH=N...$$

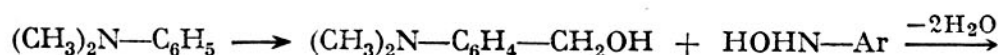
Același compus se obține și din *p*-nitrotoluen prin tratare cu o soluție de polisulfură de sodiu. Prin hidroliza acestui polimer cu acid clorhidric diluat și neutralizare cu alcalii se regenerează *p*-aminobenzaldehida; prin acetilarea sa cu anhidridă acetică și acid acetic se obține *p-acetilamino-benzaldehida:*



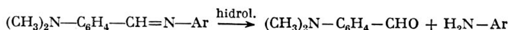
Tiosemicarbazona acestei aldehide este utilizată ca medicament antituberculos sub numele de Tb1, Conteben, Tebeonă.

o-Aminobenzaldehida (p. t. 40°), ceva mai stabilă decît izomerul *para*, serveşte într-o importantă sinteză a chinolinei (v. acolo).

4. *p-Dimetilamino-benzaldehida* se prepară prin condensarea dimetil-anilinei cu formaldehidă şi oxidarea alcoolului *p*-dimetilamino-benzilic format, cu un derivat hidroxilaminic (de ex. cu acidul 3-hidroxilamino-benzensulfonic):



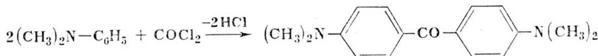
$$(CH_3)_2N—C_6H_5 \longrightarrow (CH_3)_2N—C_6H_4—CH_2OH + HOHN—Ar \xrightarrow{-2H_2O}$$



$$(CH_3)_2N—C_6H_4—CH=N—Ar \xrightarrow{hidrol.} (CH_3)_2N—C_6H_4—CHO + H_2N—Ar$$

p-Dimetilamino-benzaldehida (p. t. 74°) dă reacţiile normale ale aldehidelor, în special ia parte uşor la reacţii de condensare.

Tetrametildiamino-benzofenona, cetona lui Michler (p. t. 173°), se obţine prin condensarea dimetilanilinei cu fosgen:



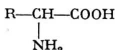
şi serveşte la fabricarea colorantului cristal-violet (v. acolo).

4. AMINO-ACIZI

Amino-acizii se împart, după proprietăţile lor, în două clase: *alifatici* şi *aromatici*. Prima clasă cuprinde toţi amino-acizii care au grupele COOH şi NH_2 legate de o catenă alifatică, indiferent dacă molecula lor conţine şi inele aromatice sau heterociclice. În moleculele amino-acizilor aromatici, ambele grupe funcţionale sînt legate de un inel arilic.

Amino-acizii alifatici, la rîndul lor, se divid în α-, β-, γ-amino-acizi etc., după poziţia ocupată de grupa amino, în catenă, faţă de grupa carboxil.

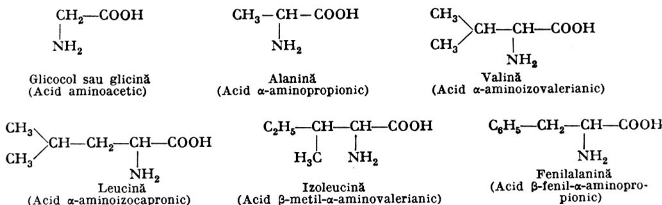
Amino-acizi naturali. α-Amino-acizii, cu formula generală:



sînt deosebit de importanţi fiindcă unii dintre ei iau naştere la hidroliza proteinelor şi sînt deci produşi naturali de cea mai mare însemnătate. Din

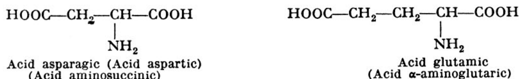
cauza aceasta s-au studiat amănunţit proprietăţile şi preparările lor prin sinteză. Obţinerea acestor amino-acizi, din proteine, va fi expusă în alt loc (p. 408). După structura lor chimică, se disting şase grupe de α-amino-acizi, izolaţi din produşii de hidroliză ai proteinelor:

1. *Grupa amino-acizilor monocarboxilici:*



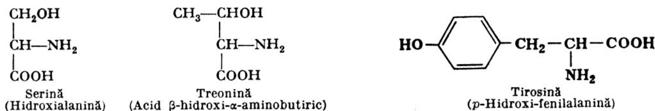
Glicocol sau glicină (Acid aminoacetic)
Alanină (Acid α-aminopropionic)
Valină (Acid α-aminoizovalerianic)
Leucină (Acid α-aminoizocapronic)
Izoleucină (Acid β-metil-α-aminovalerianic)
Fenilalanină (Acid β-fenil-α-aminopropionic)

2. *Grupa amino-acizilor dicarboxilici:*



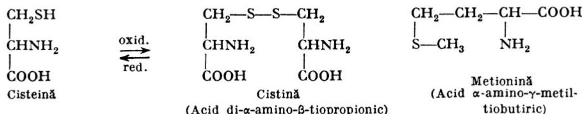
Acid asparagic (Acid aspartic) (Acid aminosuccinic)
Acid glutamic (Acid α-aminoglutaric)

3. *Grupa hidroxi-amino-acizilor:*



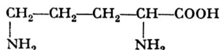
Serină (Hidroxialanină)
Treonină (Acid β-hidroxi-α-aminobutiric)
Tirosină (p-Hidroxi-fenilalanină)

4. *Grupa tio-amino-acizilor:*

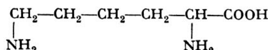


Cisteină
Cistină (Acid di-α-amino-β-tiopropionic)
Metionină (Acid α-amino-γ-metiltiobutiric)

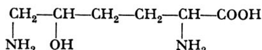
5. *Grupa diamino-acizilor:*



Ornitină
(Acid α,δ-diaminovalerianic)

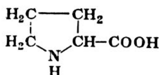


Lisină
(Acid α,ε-diaminocapronic)

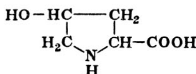


δ-Hidroxilisină

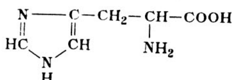
6. *Grupa amino-acizilor heterociclici:*



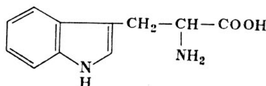
Prolină
(Acid pirolidin-α-carboxilic)



Hidroxiprolină
(Acid β-hidroxipirolidin-α-carboxilic)



Histidină
(Imidazolilalanină)



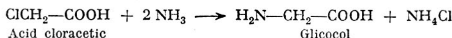
Triptofan
(Indolilalanină)

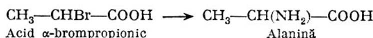
Cei 20 de amino-acizi formulați mai sus sînt de răspîndire universală. În afară de aceștia se găsesc în natură, în număr destul de mare, amino-acizi mai rari, fie în unele proteine sau peptide, fie liberi în plante. Mai trebuie remarcat că cisteina se obține, la hidroliza proteinelor, de obicei sub formă de cistină, iar ornitina este conținută în proteine sub formă de arginină; aceasta pierde însă grupa guanidinică, în cursul hidrolizei, după cum se va arăta mai departe.

Sinteze de amino-acizi. Amino-acizii izolați din proteine au fost sintetizați, întîi, în scopul stabilirii sau confirmării structurii. Mai tîrziu a devenit necesară obținerea preparativă de amino-acizi pentru studii biologice (pregătirea de medii de cultură sintetice pentru microorganisme etc.), sau pentru sinteza polipeptidelor. Unii amino-acizi sînt folosiți în medicină sau se adaugă în produse alimentare.

Sintezele de amino-acizi vor fi clasificate, în cele ce urmează, după metodele chimice utilizate.

1. *Aminarea acizilor halogenați. a.* Reacția acizilor α-halogenați cu amoniacul constituie o metodă generală pentru prepararea amino-acizilor alifatici:

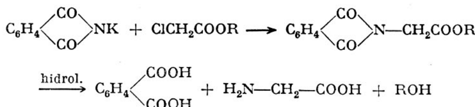




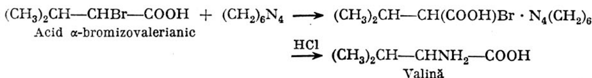
Metoda se poate aplica la toți α-brom-acizii accesibili prin bromurare după metoda Hell-Volhard-Zelinski. Au fost preparați astfel: valina din acid α-bromizovalerianic, leucina din acid α-bromizocapronic, fenilalanina din acid α-brom-β-fenilpropionic, acid asparagic din acid bromsuccinic.

Pentru evitarea formării aminelor secundare și terțiare, se utilizează un exces mare de amoniac.

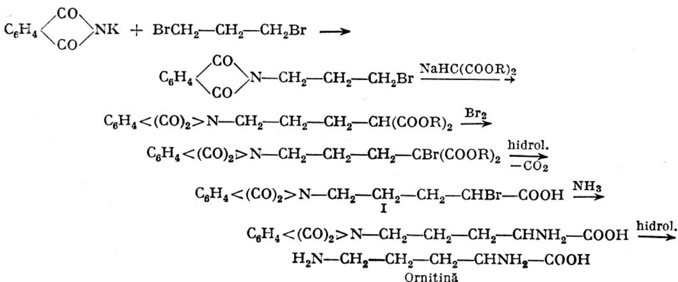
b. Metoda Gabriel de preparare a aminelor primare din ftalimidă potasică (vol. I) constituie un alt mijloc de a evita formarea de amine secundare. În această sinteză este necesar să se pornească de la esterii acizilor α-halogenați:



c. Aminarea acizilor α-halogenați se poate efectua și cu hexametilentetramină, care formează cu acești acizi un aduct ce se descompune prin încălzire cu acid clorhidric, dînd amino-acidul cu randament mare (Hillmann, 1948):

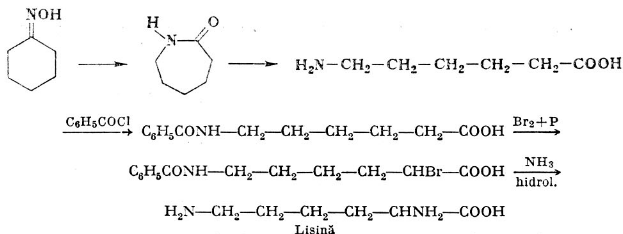


d. O sinteză clasică a *ornitinei* (E. Fischer) se bazează pe o combinare a primelor două metode descrise mai sus:



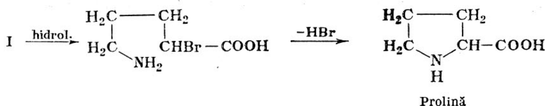
Prin această metodă a fost efectuată şi o sinteză a *lisinei*, folosindu-se 1,4-dibrombutan, în loc de 1,3-dibrompropan.

e. Lisina se prepară pornindu-se de la acidul ε-aminocapronic, care se obţine astăzi industrial din ciclohexanon-oximă prin transpoziţie Beckmann (J. von Braun, 1909; Marvell, 1934):



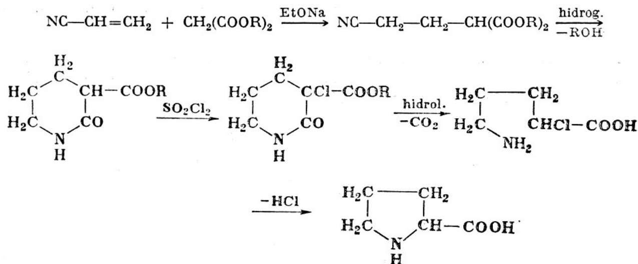
Lisină

f. Sintezele *prolinei* se bazează pe reacţii de alchilare intramoleculară a unui α-halogeno-δ-amino-acid. Aşa de exemplu, se poate porni de la un intermediar (notat cu I) al sintezei ornitinei descrisă mai sus (E. Fischer):

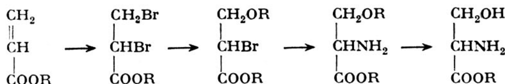


Prolină

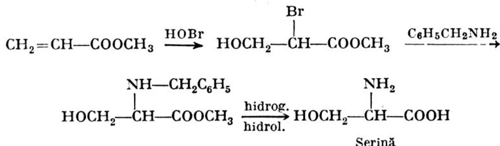
O variantă a acestei reacţii foloseşte produsul de adiţie al acrilonitrilului la esterul malonic:



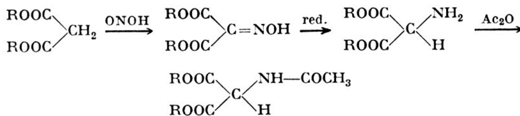
g. Serina a fost sintetizată din esterul acidului acrilic pe calea următoare, ușor de urmărit după formule ($R = C_2H_5$) (du Vigneaud, 1940):



O cale puțin diferită constă în condensarea bromhidrinei acrilatului de metil cu benzilamină; restul benzil se elimină apoi prin hidrogenare (Hartung, 1946):

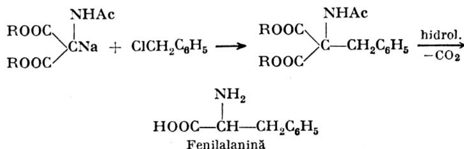


2. *Metode pornind de la esterul aminomalonic.* Prin reducerea esterului izonitrozomalonic (vol. I) cu zinc și acid acetic se obține esterul aminomalonic. Derivații N-acilați ai acestuia formează combinații sodate care reacționează în același mod ca esterul malonic sodat simplu (Sörensen, 1905). Se utilizează de obicei esterul aminomalonic N-acetilat (esterul acetamidomalonic, Snyder, 1944), cel N-formilat (Gallat, 1947), sau cel benzoilat (Painter, 1940):

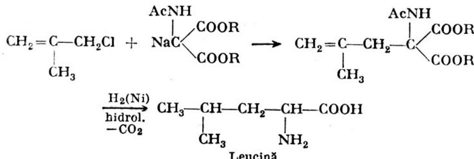


De asemenea au fost folosiți, în sinteze de acest fel, esteri amino-cianacetici N-acilați. Metoda s-a dovedit foarte practică.

a. Prin condensarea esterului N-acetilamino-malonic sodat, cu compuși halogenați adecvați și hidroliză ulterioară au fost sintetizați: *alanina*, *valina*, *leucina* și *fenilalanina*, de exemplu:

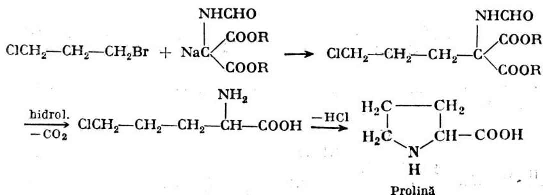


b. Leucina a fost obținută prin condensarea esterului N-acetilamino-malonic sodat cu clorură de metalil (vol. I) deosebit de reactivă. Înainte de hidroliza finală se hidrogenează dubla legătură:



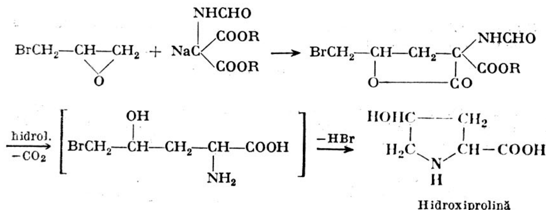
Leucină

c. Prolina a fost sintetizată prin condensarea esterului formamido-malonic cu 1-clor-3-brompropan (obținut din clorură de alil, prin adiție de HBr, în condiții peroxidice) (Capkova-Jirku, Kostir, Vandracek, 1950):



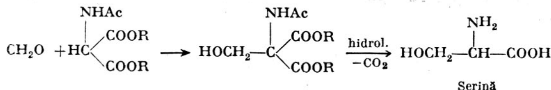
Prolină

d. Una din puținele sinteze ale *hidroxiprolinei* a fost efectuată pe aceeași cale, pornindu-se de la epibromhidrină (Capkova-Jirku și colab., 1950):



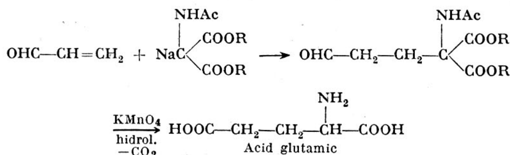
Hidroxiprolină

e. O sinteză simplă a *serinei* comportă, în primul stadiu, o condensare cantitativă a formaldehidei cu esterul acetamido-malonic (King, 1947):

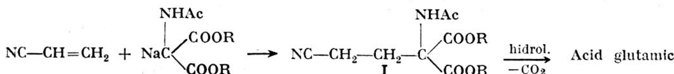


Serină

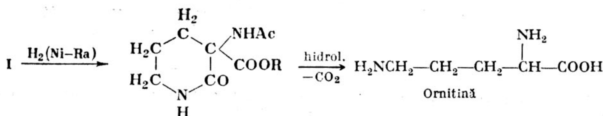
f. Acid glutamic se poate obține din produsul de adiție al acroleinei la esterul acetamido-malonic (reacție de tip Michael) (Warner și Moe, 1948):



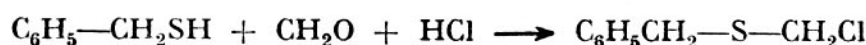
De asemenea se obține acid glutamic prin condensarea esterului ftalimido-malonic cu acrilat de metil (Marvel, 1938) sau mai bine a esterului acetamido-malonic cu acrilonitril (Albertson, 1945):



g. Ornitina se formează din compusul I de mai sus prin hidrogenare urmată de hidroliză (Albertson, 1945):

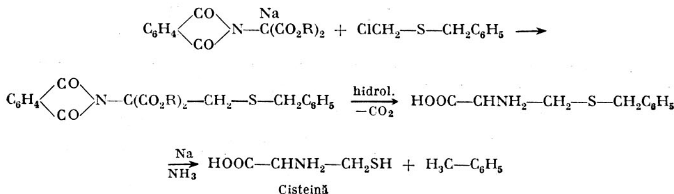


h. Cistina a fost sintetizată din clormetil-benzil-sulfură, obținută pe o cale analoagă cu sinteza clormetil-eterului (vol. I):

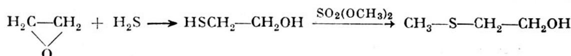


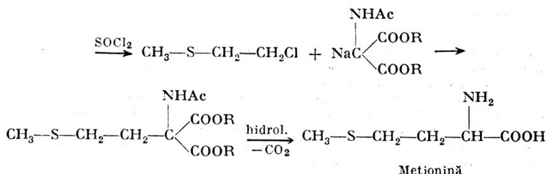
$$C_6H_5—CH_2SH + CH_2O + HCl \longrightarrow C_6H_5CH_2—S—CH_2Cl$$

Prin condensarea acestui compus cu ester ftalimido-malonic și hidroliză se obține benzil-cisteină, din care restul benzil se elimină prin reducere cu sodiu metalic și amoniac lichid (v. p. 399 și 403). Cisteina se oxidează apoi ușor la cistină (du Vigneaud, 1939):



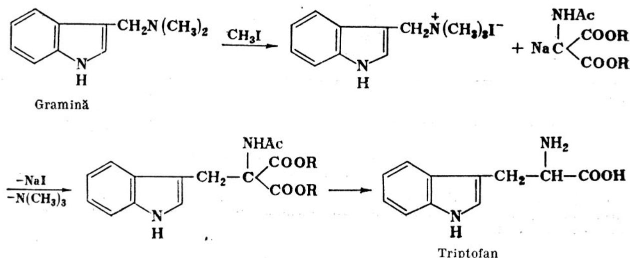
i. O sinteză a *metioninei* folosește ca punct de plecare metil-β-cloretil-sulfura, care se obține pe următoarea cale:





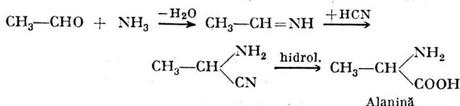
Metionină

j. Triptofanul a fost sintetizat pornindu-se de la *gramină*, un compus ce se obține din indol printr-o sinteză Mannich (v. „Indolul“). Sarea cuaternară a graminei (ca și alte săruri cuaternare) se comportă, față de esterul acetamido-malonic, ca un compus halogenat reactiv (Snyder; Albertson; 1944):

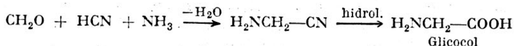


Din exemplele menționate mai sus se poate vedea că metoda bazată pe esterii acil-amino-malonici are cele mai largi aplicații dintre toate metodele cunoscute.

3. *Sinteza Strecker* (1858). *a.* Prin tratarea aldehidelor cu acid cianhidric și amoniac (în practică de fapt cu cianură de sodiu sau potasiu și clorură de amoniu) se obțin nitrilii α-amino-acizilor. Aceștia se hidrolizează apoi cu acizi:

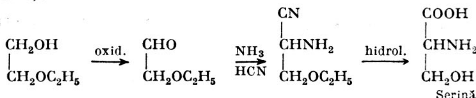


Alanină



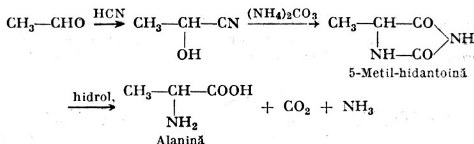
Glicocol

O sinteză a *serinei* a fost realizată pornindu-se de la eterul monoetilic al glicolului (celosolv (Redemann, 1943):

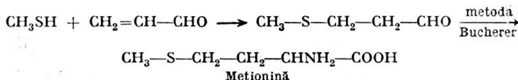


Metoda aceasta a fost perfecţionată, în timpul din urmă, lăsîndu-se amoniacul să acţioneze asupra cianhidrinei, la temperatură şi presiune mare şi efectuîndu-se hidroliza finală în prezenţa ionilor mercurici (Gresham şi Schweitzer, 1950). Metoda suferă totuşi o îngrădire prin faptul că aldehidele necesare pentru obţinerea anumitor α-amino-acizi sînt greu accesibile.

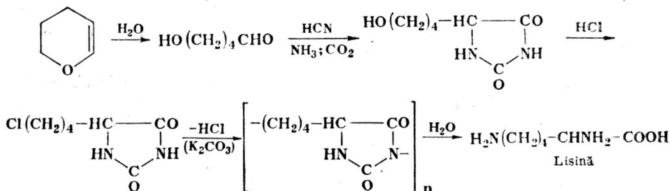
b. Sinteza hidantoinică după Bucherer (1934), o perfecţionare a metodei Strecker, constă în transformarea aldehidei (sau cetonei) în cianhidrină, care trece prin tratare cu carbonat de amoniu într-o *hidantoină* (v. p. 643) substituită în poziţia 5. Aceasta dă, prin hidroliză cu hidroxizi alcalini, cu randament mare, amino-acidul:



Metoda a fost folosită pentru o sinteză a *metioninei*, care trece prin următoarele etape esenţiale:

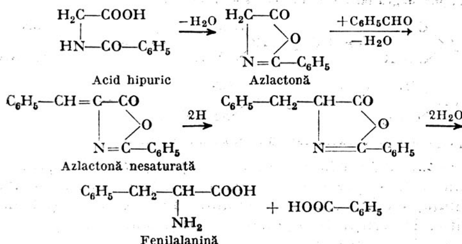


O sinteză a *lisinei* porneşte de la dihidropiran, un compus uşor accesibil (v. p.664). Prin hidroliză, dihidropiranul trece în δ-hidroxivaleraldehidă, care este supusă unei sinteze Bucherer (Rogers; Gaudry, 1948):



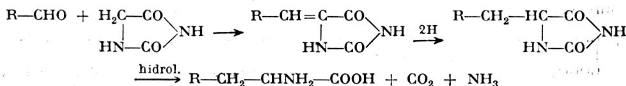
4. *Metode bazate pe condensări Perkin. a. Sinteze de amino-acizi prin azlactone.* Aldehidele aromatice se condensează cu *acidul benzoil-aminoacetic* (acidul hipuric, p. 387), în prezenţa anhidridei acetice, în condiţiile condensării Perkin. Intermediar, acidul hipuric suferă o reacţie de ciclizare intramoleculară, cînd se formează o *azlactonă*. Aceasta se condensează cu aldehidele dînd azlactone substituite, care, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu şi

hidroliză, se transformă în α-amino-acizi (Plöchl, 1883, a preparat prima azlactonă, fără a-i stabili structura; Erlenmeyer jun., 1892):

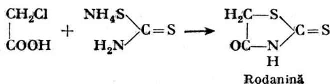


Metoda aceasta se aplică cu mult succes la sinteza amino-acizilor cu nuclee aromatice sau heterociclice conţinînd restul alaninic $-CH_2-CHNH_2-$ $-COOH$. Astfel au fost obţinute: *tirosina*, pornindu-se de la *p*-hidroxibenzaldehidă, *triptofanul*, de la β-aldehida indolului (Ellinger, 1907) şi *histidina*, de la aldehida imidazolului (Pyman, 1911).

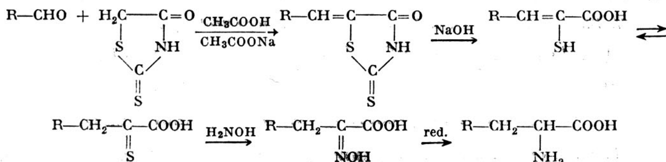
b. Acidul hipuric a fost înlocuit, în sinteza aceasta, prin dicetopiperazină (v. acolo) (Sasaki, 1921) şi prin *hidantoină* (Wheeler, 1911):



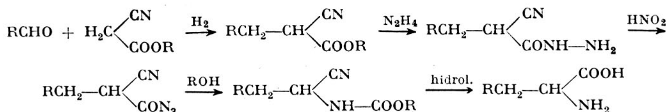
c. Rezultate preparative foarte bune au fost obţinute prin condensări de aldehide sau cetone cu *rodanină* (2-tion-tiazolid-4-onă) (Grănacher, 1923). Aceasta se obţine prin condensarea acidului cloracetic cu ditiocarbamat de amoniu (vol. I):



Grupa metilen din rodanină, deosebit de reactivă, se condensează cu aldehidele aromatice în prezenţa unui amestec de acid acetic şi acetat de sodiu; produsul de condensare obţinut cu randament mare suferă o deschidere a ciclului sub influenţa alcaliilor şi dă un acid tiopiruvic substituit. Acesta poate fi transformat într-o oximă care, prin reducere, dă amino-acidul:

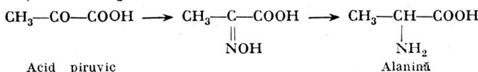


5. *Metoda lui Darapsky* (1915) pornește de la esterul cianacetic, care este condensat cu o aldehidă și hidrogenat simultan, iar produsul acestor reacții este transformat în hidrazidă, în azidă și supus degradării Curtius (Gagnon, 1947):

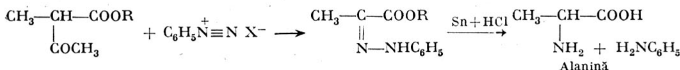


Au fost preparați pe această cale numeroși amino-acizi.

6. *Metode bazate pe reducerea derivaților funcționali azotați ai acizilor α-cetonici. a.* Reducerea se poate efectua cu metale și acizi, cu amalgam de sodiu sau de aluminiu, cu hidrură de litiu-aluminiu, catalitic (cu nichel Raney) sau electrolitic. Derivații funcționali utilizați sînt oxime, hidrazone, fenilhidrazone etc., de exemplu:

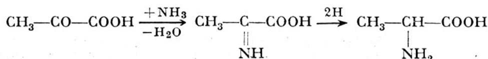


b. Metoda lui Feofilaktov (1938). Importanța preparativă a metodei reductive este mult mărită prin obținerea compușilor azotați, ce servesc ca materii prime, pe căi mai simple decît cele pornind de la acizi α-cetonici. O astfel de cale este cuplarea esterilor β-cetonici α-substituiți cu diazo-derivați aromatici (v. p. 77). Ca exemplu vom menționa sinteza alaninei din ester α-metil-acetilacetic:



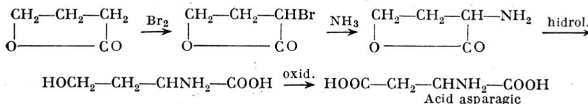
Variind în mod adecvat substituentul din poziția α a esterului acetilacetic au fost sintetizați pe această cale: valina, leucina, fenilalanina, tirosina ($CH_3OC_6H_4CH_2$ în poziția α), acidul glutamic ($ROOC—CH_2CH_2$ în α) și metionina ($CH_3—S—CH_2CH_2$ în α).

c. Aminarea reductivă. Interesantă este formarea α-amino-acizilor din acizi α-cetonici, prin reducere cu paladiu și hidrogen, cu sulfat feros sau cu cisteină, în prezența amoniacului. Intermediar se formează, fără îndoială, iminele acizilor cetonici (Knoop):



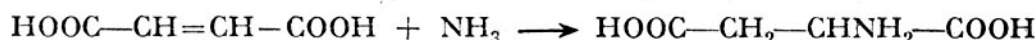
Organismul animal sintetizează de asemenea α-amino-acizi, din acizi α-cetonici. Aceste sinteze au loc prin reacții de transaminare (v. p. 381).

7. *Din γ-butirolactonă*, ușor de obținut, s-a sintetizat *acidul asparagic* (Painter):



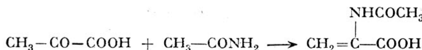
În cursul oxidării hidroxi-amino-acidului, grupa amino se protejează prin benzoilare.

8. *Metode speciale.* a. *Acidul asparagic* se obține sintetic, cel mai ușor, prin tratarea fumaratului de etil cu amoniac, în soluție alcoolică, sau prin încălzirea acidului fumaric cu amoniac sub presiune:

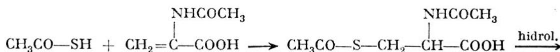


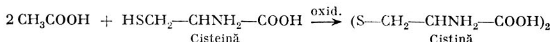
Reacția aceasta poate fi efectuată și în condiții blînde, sub acțiunea enzimei *asparaginaza*, mult răspîndită în vegetale.

b. *Cistina* a fost sintetizată din acidul acetamido-acrilic, obținut la rîndul său prin condensarea acidului piruvic cu acetamidă (M. Bergmann, 1931):

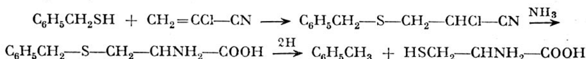


Acest compus adiționează ușor acidul tioacetic (Behringer; Farlow, 1948):

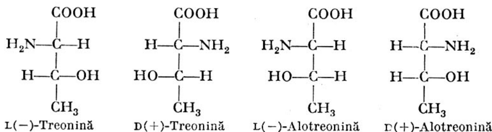




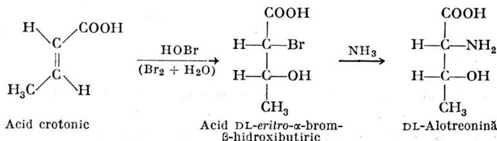
c. O sinteză mai simplă a *cisteinei* a fost realizată prin adiția benzilmercaptanului la α-cloracrilonitril, urmată de aminare, hidroliză și debenzilare cu sodiu și amoniac lichid (F. Micheel, 1952):



d. *Treonina* conține doi atomi de carbon asimetrici și prin urmare poate exista în forma a patru enantiomeri care formează doi recemici:



Forma naturală, izolată din proteine, este L(-)-treonina (v. acolo). DL-Alotreonina (forma *eritro*) este fiziologic inactivă. De aceea, sintezele treoninei tind către obținerea DL-treoninei. O sinteză a treoninei a fost efectuată prin adiția solvolitică a bromului la acid crotonic, în soluție apoasă (adiție *trans*). Acidul α-brom-β-hidroxibutiric obținut trece prin tratare cu amoniac în DL-alotreonină (fără inversie Walden) (Carter, 1940; Tishler, 1949):



Tot DL-alotreonină se obţine şi prin hidrogenarea esterului α-izonitrozo-acetilacetic, CH_3—CO—C(=NOH)—COOR, sau a altor derivaţi α-substituiţi cu azot ai acestui ester (Adkins, Albertson, Elliott, 1948).

Pentru transformarea DL-alotreoninei în DL-treonină, ea se acetilează la azot, iar N-acetil-derivatul obţinut se transformă, prin tratare cu clorură de tionil, într-un ester clorsulfinic. Grupa clorsulfinică este apoi eliminată prin atacul intramolecular (efect de vecinătate) al grupei acetil. Această reacţie este însoţită de inversia configuraţiei la atomul asimetric care se substituie. Se obţine un derivat oxazolinic cu configuraţia DL-treoninei. Deschiderea hidrolitică a ciclului oxazolinic are apoi loc fără inversie Walden (fig. 20) dînd DL-treonină (Tishler, 1949):

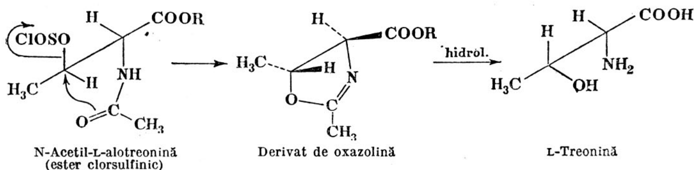
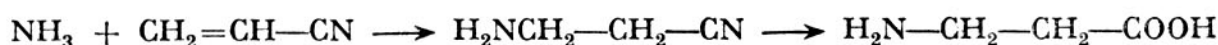


Fig. 20. Transformarea L-alotreoninei *(eritro)* în L-treonină *(treo)*.

Separarea în enantiomeri a amino-acizilor obţinuţi în sinteze va fi descrisă în alt loc (despre stabilirea configuraţiei sterice a treoninelor, v. p. 379).

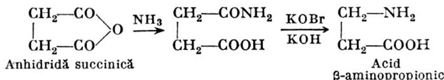
9. *Sinteze de β-amino-acizi.* Unele dintre metodele descrise mai sus, de exemplu metoda aminării directe a halogeno-acizilor şi metoda reducerii derivaţilor funcţionali azotaţi ai acizilor cetonici, se pot folosi pentru sinteze de amino-acizi cu grupele NH_2 şi COOH în alte poziţii decît α.

Acidul β-aminopropionic se poate obţine din acrilonitril, prin adiţie nucleofilă de amoniac:



$$NH_3 + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow H_2NCH_2{-}CH_2{-}CN \longrightarrow H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

sau din succin-monoamidă, prin degradare Hofmann:



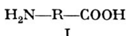
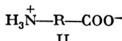
În mod similar se obţin şi acizii *o*-aminobenzoici:



Proprietăţi fizice, structura şi electrochimia amino-acizilor. 1. Amino-acizii sînt substanţe cristalizate care se topesc la temperaturi ridicate (peste 250°) cu descompunere; nu pot fi distilaţi nici chiar în vid. Amino-acizii

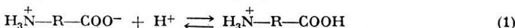
sînt, de cele mai multe ori, solubili în apă și insolubili în dizolvanții nepolari. Prin aceste proprietăți ei se aseamănă mai mult cu electroliții.

2. *Structura dipolară sau amfionică.* Amino-acizii au atît funcțiune acidă cît și bazică; este evident că formula obișnuită a amino-acizilor (I), care conține o grupă NH_2 și o grupă COOH, nu reprezintă corect structura acestor compuși, fiindcă cele două grupe se neutralizează reciproc. Amino-acizii au structura unor *amfioni* sau *ioni bipolari* (II) (Bredig, 1894; N. Bjerrum, 1923).

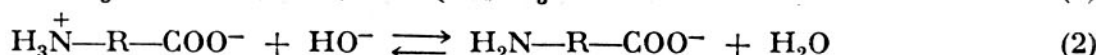



$$\underset{\text{I}}{H_2N—R—COOH} \qquad \underset{\text{II}}{H_3\overset{+}{N}—R—COO^-}$$

Datorită caracterului lor amfoter, amino-acizii formează săruri atît cu acizii cît și cu bazele (prin H^+ reprezentăm, în cele ce urmează, „ionul de hidrogen“ în soluție apoasă, adică ionul H_3O^+):



$$H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + H^+ \rightleftarrows H_3\overset{+}{N}—R—COOH \qquad (1)$$



$$H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + HO^- \rightleftarrows H_2N—R—COO^- + H_2O \qquad (2)$$

Așadar, în mediu acid, amino-acizii se comportă ca baze, iar în mediu bazic ca acizi. Dacă în soluția unui amino-acid se adaugă un hidroxid alcalin, ionii hidroxil sînt neutralizați conform ecuației 2; dacă se adaugă un acid dispar ioni de hidrogen conform ecuației 1. În ambele cazuri *pH*-ul soluție nu se schimbă în mod apreciabil. Pe această proprietate se bazează utilizarea amino-acizilor în *soluții tampon.*

În soluție acidă, amino-acizii sînt conținuți sub formă de cationi, iar în soluție bazică de anioni; în primul caz, ei migrează în cursul electrolizei spre catod, în cel de-al doilea, spre anod. Amfionul nu contribuie la transportul curentului, nu migrează în cîmpul electric, fiind atras în mod egal de catod și de anod.

Dacă amino-acizii ar avea formula I, specia cu această structură, prezentă în soluție, nu ar migra nici ea în cîmpul electric. Comportarea amino-acizilor la electroliză nu oferă deci posibilitatea să se deosebească între formulele I și II. În schimb, alte metode fizico-chimice confirmă pe deplin structura amfionică II. Pe baza anumitor considerații termodinamice, s-a dedus că în soluțiile amino-acizilor nu pot exista molecule neutre I decît în concentrații imperceptibil de mici.

a. Prin metoda razelor X s-au determinat distanțele și unghiurile interatomice, în molecula glicocolului cristalizat (Corey, 1939). După cum se vede (fig. 21), cele două distanțe C—O, de 1,25 și 1,27 Å, sînt egale între ele în limita erorilor experimentale și egale cu distanța C—O din ionul carboxil (1,27 Å), dar mult deosebite de distanțele C—O din carboxilul neionizat (vol. I).

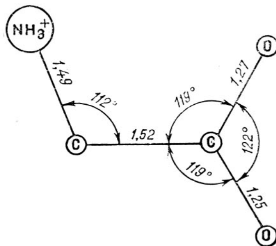


Fig. 21. Distanțe interatomice și unghiuri în molecula glicocolului, determinate prin metoda razelor X

b. Spectrul Raman al acizilor carboxilici, în soluție apoasă în care nu sînt decît puțin ionizați, prezintă o frecvență la 1720 cm^{-1} corespunzînd grupei C=O a carboxilului. Această frecvență dispare cînd se adaugă NaOH pînă la neutralizare. Amino-acizii conținuți în soluție apoasă, sub formă de amfioni (la punctul

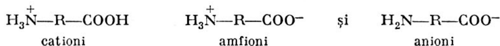
izoelectric, v. mai departe), nu prezintă frecvența de la 1720 cm^{-1}, dar o asemenea frecvență apare cînd se adaugă HCl, căci se formează un carboxil neionizat (v. ecuația 1 de mai sus). De asemenea, soluțiile amino-acizilor nu arată benzi în domeniul 3300—3400 cm^{-1}, produse de grupa NH_2, dar aceste benzi apar cînd se adaugă NaOH.

c. Amino-acizii, conținînd în centre diferite ale moleculei sarcini electrice de semn contrar, au *momente electrice mari*. În consecință, amino-acizii măresc constanta dielectrică a apei în care sînt dizolvați.

d. Punctele de topire ridicate și *densitățile mari* ale amino-acizilor solizi sînt o dovadă pentru existența unor forțe de rețea puternice, care nu pot fi decît atracții electrostatice între sarcini ionice de semn contrar.

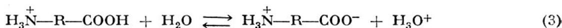
e. Electrostricția sau contracția de volum ce se produce la dizolvarea unei substanțe în apă este deosebit de mare în cazul amino-acizilor. Astfel, cînd se dizolvă în apă multă un mol (75 g) glicocol, al cărui volum este 47 ml (d = 1,60), volumul soluției nu crește decît cu 43,5 ml. Aceasta dovedește că se stabilesc forțe puternice între moleculele dizolvantului și ale solvatului, prin care primele sînt imobilizate și comprimate. Aceste forțe nu pot fi decît forțe ioni-dipoli; fenomenul confirmă deci caracterul ionic al amino-acizilor.

3. *Ionizarea amino-acizilor.* Potrivit celor de mai sus, în soluția apoasă a unui amino-acid (monoaminic, monocarboxilic) există următorii ioni (moleculele neutre, $H_2N-R-COOH$, apar în concentrație atît de mică încît pot fi neglijate):

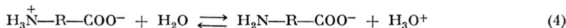


$$\underset{\text{cationi}}{H_3\overset{+}{N}—R—COOH} \qquad \underset{\text{amfioni}}{H_3\overset{+}{N}—R—COO^-} \quad \text{și} \quad \underset{\text{anioni}}{H_2N—R—COO^-}$$

Conform teoriei lui Brönsted a acizilor și bazelor, „cationul" formulat mai sus este un acid bibazic, iar „amfionul" un acid monobazic. Dintre cele două grupe acide, COOH și NH_3^+, din cation, prima este cea mai puternic acidă. Ionizarea va avea deci loc în două etape, ca la orice acid dicarboxilic. În soluție vor exista următoarele echilibre protolitice:



$$H_3\overset{+}{N}—R—COOH + H_2O \rightleftarrows H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + H_3O^+ \qquad (3)$$



$$H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + H_2O \rightleftarrows H_2N—R—COO^- + H_3O^+ \qquad (4)$$

Cele două constante de aciditate, ale celor două grupe acide, se vor reprezenta, conform legii maselor, prin următoarele ecuații (în care soluția este considerată suficient de diluată pentru ca activitățile să poată fi înlocuite prin concentrații; potrivit uzanței, variația imperceptibilă a concentrației apei se neglijează):

$$K_1 = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]\,[H^+]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]} \qquad (5)$$

$$K_2 = \frac{[H_2N—R—COO^-]\,[H^+]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]} \qquad (6)$$

Prin logaritmare, ecuația 5 devine:

$$\log K_1 = \log[H^+] + \log \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]} \tag{7}$$

Dacă se indică, în mod uzual, $-\log[H^+]$ prin pH și, de asemenea, $-\log K_1$, prin pK_1, se obține:

$$pK_1 = pH - \log \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]} \tag{8}$$

Din această ecuație rezultă că atunci cînd raportul concentrațiilor $[H_3\overset{+}{N}-R-COO^-]/[H_3\overset{+}{N}-R-COOH]$ este egal cu unitatea, exponentul de aciditate pK_1 va fi egal cu pH. Pentru a afla mărimea pK_1 se titrează electrometric amino-acidul cu acid clorhidric și se înscrie într-o diagramă pH-ul în funcție de cantitatea de acid adăugată. Este ușor de văzut că pK_1 este egal cu pH-ul soluției în momentul cînd amino-acidul este neutralizat pe jumătate.

Constanta pK_2 se află în mod similar, titrînd însă amino-acidul cu hidroxid de sodiu pînă la semineutralizare și măsurînd pH-ul acestei soluții.

Este util să examinăm același fenomen din punctul de vedere al teoriei clasice. Disocierea grupei carboxil a unui amino-acid în soluție apoasă este redată, în această teorie, prin ecuația chimică:

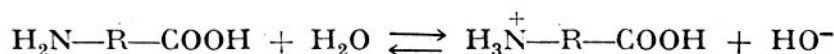


$$H_2N—R—COOH \rightleftharpoons H_2N—R—COO^- + H^+$$

Pe baza acestei ecuații se definește o *constantă de aciditate clasică*:

$$K_a = \frac{[H_2N—R—COO^-]\,[H^+]}{[H_2N—R—COOH]} \tag{9}$$

Ionizarea grupei NH_2 a unui amino-acid (în speță vom considera drept acid chiar apa) duce la ecuația chimică:



$$H_2N—R—COOH + H_2O \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}—R—COOH + HO^-$$

de unde se deduce o *constantă de bazicitate clasică*:

$$K_b = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]\,[HO^-]}{[H_2N—R—COOH]} \tag{10}$$

Fiind cunoscută constanta de autoprotoliză a apei (v. vol. I):

$$K_w = [H^+]\,[HO^-] \tag{11}$$

ecuația 10 poate fi scrisă în forma:

$$K_b = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]\,K_w}{[H_2N—R—COOH]\,[H^+]} \tag{12}$$

Comparînd ecuaţiile 6 cu 9 se vede că (independent de orice teorie despre structura amino-acidului):

$$K_2 = K_a \quad (13)$$

De asemenea, comparînd ecuaţiile 5 cu 12, rezultă:

$$K_b = \frac{K_w}{K_1} \quad \text{sau} \quad pK_1 = 14 - pK_b \quad (14)$$

Dacă, pe baza datelor experimentale, se calculează constantele de aciditate clasice, K_a, pentru grupele acide din amino-acizi, se găsesc valori de ordinul 10^{-9} şi de asemenea se obţin pentru constantele de bazicitate valori de ordinul 10^{-11}. După cum se ştie, constantele de aciditate ale acizilor carboxilici sînt însă de ordinul 10^{-5}. Această nepotrivire a condus la adoptarea formulei amfionice pentru amino-acizi. În realitate, după cum s-a mai spus, K_1 este constanta de aciditate a grupei COOH, iar K_2 a grupei NH_3^+. Cîteva date numerice se pot vedea în tabela 13.

Tabela 13

Exponenţi de aciditate şi puncte izoelectrice ale cîtorva amino-acizi

Amino-acid	pK_1	pK_2	pK_3	pH_i
Glicocol	2,35 (COOH)	9,78 (NH_3^+)	—	6,1
Alanină	2,34 (COOH)	9,87 (NH_3^+)	—	6,1
Leucină	2,36 (COOH)	9,60 (NH_3^+)	—	6,0
Serină	2,21 (COOH)	9,15 (NH_3^+)	—	5,7
Triptofan	2,38 (COOH)	9,39 (NH_3^+)	—	5,9
Acid asparagic	2,09 (COOH)	3,87 (COOH)	9,82 (NH_3^+)	3,0
Acid glutamic	2,19 (COOH)	4,28 (COOH)	9,66 (NH_3^+)	3,2
Tirosină	2,20 (COOH)	9,11 (NH_3^+)	10,1 (OH)	5,7
Cisteină	1,96 (COOH)	8,18 (NH_3^+)	10,3 (SH)	5,1
Arginină	2,02 (COOH)	9,04 (NH_3^+)	12,5 (guanid.)	10,8
Lisină	2,18 (COOH)	8,95 (α-NH_3^+)	10,5 (ε-NH_3^+)	9,7
Histidină	1,77 (COOH)	6,20 (imidazol)	9,2 (NH_3^+)	7,6

4. *Punctul izoelectric.* Dacă amino-acizii (acizii monoamino-monocarboxilici) ar fi conţinuţi în soluţie apoasă exclusiv sub formă de amfioni, $H_3\overset{+}{N}-R-COO^-$, soluţia ar avea acelaşi *pH* ca apa pură. În realitate, cum grupa carboxil este mai ionizată decît grupa amino, soluţiile amino-acizilor sînt slab acide, deci ele conţin în proporţie mică ioni de hidrogen şi anioni, $H_2N-R-COO^-$, alături de amfioni în mare exces. Dacă se adaugă un acid, echilibrul de ionizare se deplasează astfel încît se formează cationi, $H_3\overset{+}{N}-R-COOH$, pe socoteala anionilor. Se numeşte *punct izoelectric*, pH_i, al unui amino-acid acea concentraţie a ionilor de hidrogen la care soluţia sa conţine anioni şi cationi ai amino-acidului în proporţie egală.

După cum s-a mai spus, amino-acizii migrează în soluţii bazice spre anod, iar în soluţii acide spre catod. La punctul izoelectric migrarea încetează.

Ecuaţiile 5 şi 6 pot fi scrise în forma:

$$[H_3\overset{+}{N}—R—COOH] = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]\ [H^+]}{K_1}$$

$$[H_2N—R—COO^-] = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]\ K_2}{[H^+]}$$

Egalînd, se obţine condiţia punctului izoelectric:

$$[H^+]^2 = K_1K_2 \text{ sau } [H^+] = \sqrt{K_1K_2}$$

de unde:

$$pH_i = \frac{1}{2}(pK_1 + pK_2)$$

În tabela 13 (p. 370) se arată exponenţii de aciditate şi punctele izoelectrice, calculate prin această metodă, ale cîtorva amino-acizi.

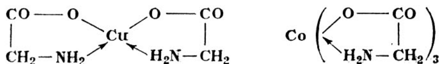
După cum se vede, monoamino-acizii monocarboxilici au puncte izoelectrice, aproximativ 6, în timp ce amino-acizii dicarboxilici au puncte izoelectrice în regiunea acidă, iar diamino-acizii în regiunea bazică. Fireşte, aceste două grupe de acizi din urmă au trei constante de ionizare.

Solubilitatea amino-acizilor prezintă un minim la punctul izoelectric. Proprietatea aceasta poate servi la determinarea punctului izoelectric. Pentru aceasta se trasează curbele solubilităţii amino-acidului în soluţii acide şi bazice de diferite pH-uri. Punctul de întretăiere al celor două curbe corespunde punctului izoelectric.

Reacţii şi derivaţi. 1. *Săruri. a.* După cum s-a arătat mai sus, amino-acizii formează săruri atît cu acizii cît şi cu bazele tari. Clorhidraţii amino-acizilor sînt adesea utilizaţi în lucrări preparative. Amino-acizii formează săruri greu solubile cu acidul picric şi unii acizi sulfonici aromatici.

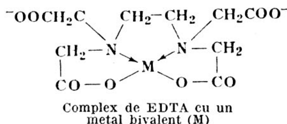
b. Titrarea amino-acizilor după Sörensen. Din cauza proprietăţilor soluţiilor de amino-acizi, de a nu-şi varia pH-ul, cînd li se adaugă un acid sau o bază, amino-acizii nu pot fi titraţi prin metodele acidimetrice sau alcalimetrice curente. Titrarea cu baze şi indicatori obişnuiţi reuşeşte însă fără dificultate, dacă se adaugă soluţiei un exces de formaldehidă. Se admite că aceasta reacţionează cu grupa NH_2, dînd baze Schiff de tipul $CH_2{=}N—CHR—COOH$, respectiv trimerii acestora, în care bazicitatea grupei amino este mult atenuată.

c. α-Amino-acizii dau, cu cuprul şi cu alte cîteva metale grele, *săruri complexe interne* sau *chelatice* colorate, foarte greu solubile şi stabile. Astfel, complexul cuprului cu glicocolul are culoare albastră închisă şi nu este descompus de hidroxidul de sodiu, ci numai de hidrogenul sulfurat. β-Amino-acizii formează complecşi similari, dar mai puţin stabili; γ- şi δ-amino-acizii nu formează asemenea combinaţii. Stabilitatea şi celelalte proprietăţi indică structuri ciclice cu cicluri fără tensiune, în care amino-acidul ocupă două poziţii coordinative ale metalului, una prin oxigen, alta prin perechea de electroni neparticipanţi ai grupei amino (P. Pfeiffer):



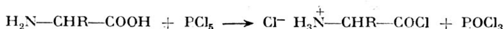
Cobaltul, care are numărul de coordinaţie 6, formează o sare complexă cu trei molecule de glicocol.

d. Complexoni. Acidul etilendiamino-tetraacetic, $(HOOCCH_2)_2NCH_2CH_2N(CH_2COOH)_2$ și alți compuși cu structură asemănătoare formează complecși chelatici deosebit de stabili cu calciul, magneziul, cuprul și cu alte metale. Se utilizează ca sare de sodiu, sub numele de EDTA, în chimia analitică, în industria textilă, ca adaos în pulberi detergente și în băi de developare fotografică, rolul acestui compus fiind acela de a elimina prin legare complexă ionii de calciu și magneziu. EDTA se comportă, în complecșii săi, ca un ligand bidentat:



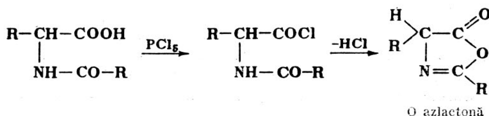
Complex de EDTA cu un metal bivalent (M)

2. *Derivați funcționali ai grupei carboxil. a.* Amino-acizii, suspendați în clorură de acetil, trec, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în *cloruri acide*, care se cunosc însă numai sub formă de clorhidrați foarte reactivi (E. Fischer):



$$H_2N—CHR—COOH + PCl_5 \longrightarrow Cl^- \; H_3\overset{+}{N}—CHR—COCl + POCl_3$$

b. Derivații N-acilați ai amino-acizilor tratați în mod similar dau cloruri acide. Acestea reacționează normal cu reactanți nucleofili (de ex. în reacții de acilare de amine sau în sinteze Friedel-Crafts de cetone aromatice), dar ele elimină ușor acid clorhidric dînd *azlactone*:

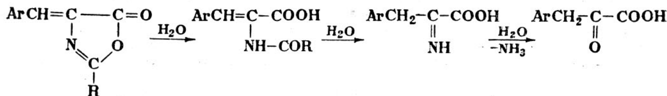


O azlactonă

Azlactone se pot obține și direct din α-amino-acizi sau din derivații lor N-acilați prin tratare cu anhidridă acetică sau cu clorură de acetil.

Azlactonele saturate de tipul acesta se comportă ca niște anhidride ciclice. Ele reacționează cu apa, alcoolii și amoniacul prin desfacerea inelului.

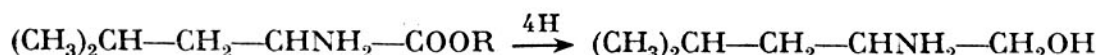
Azlactonele nesaturate, a căror preparare a fost descrisă înainte (p. 363), sînt mai stabile. Prin hidroliză cu acizi sau cu baze ele trec în acizi α-cetonici:



c. Esterii amino-acizilor se obțin sub formă de clorhidrați prin esterificarea directă a amino-acizilor, cu metanol sau etanol saturat cu acid clorhidric gazos.

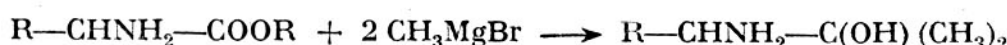
Esterii amino-acizilor inferiori sînt lichide distilabile sub presiune redusă. Spre deosebire de amino-acizii din care provin, esterii sînt substanțe bazice, grupa carboxil fiind blocată. La conservare sau încălzire, esterii amino-acizilor se transformă în dicetopiperazine și în polipeptide (v. mai departe).

d. Prin *reducere* cu sodiu și alcool, mai bine cu hidrură de litiu-aluminiu, de asemenea prin hidrogenare cu hidrogen și nichel-Raney sau cupru-crom-oxid, esterii α-amino-acizilor dau α-amino-alcooli, de exemplu:



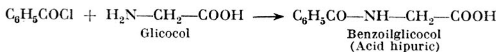
$$(CH_3)_2CH—CH_2—CHNH_2—COOR \xrightarrow{4H} (CH_3)_2CH—CH_2—CHNH_2—CH_2OH$$

Amino-alcooli terțiari se obțin prin tratarea esterilor amino-acizilor cu compuși organo-magnezieni:



$$R—CHNH_2—COOR + 2\,CH_3MgBr \longrightarrow R—CHNH_2—C(OH)(CH_3)_2$$

3. *Reacții ale grupei* NH_2. *Acilarea. a.* Prin tratarea amino-acizilor cu cloruri acide, în special cu clorură de benzoil, în prezența unui hidroxid alcalin, în soluție concentrată, se obțin N-acil-derivați (reacție Schotten-Baumann):

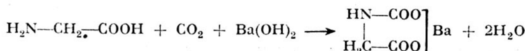


$$C_6H_5COCl + \underset{\text{Glicocol}}{H_2N—CH_2—COOH} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Benzoilglicocol}\\ \text{(Acid hipuric)}}}{C_6H_5CO—NH—CH_2—COOH}$$

În mod similar reacționează și sulfoclorurile aromatice. Cloroformiații de alchil (vol. I), în special cloroformiatul de benzil, sînt de asemenea mult utilizați pentru acilarea amino-acizilor. N-Formil-derivați se obțin prin formilare directă cu acid formic.

Prin acilare grupa NH_2 pierde caracterul ei bazic; în consecință amino-acizii acilați, de tipul acidului hipuric, sînt acizi de tăria acizilor carboxilici obișnuiți.

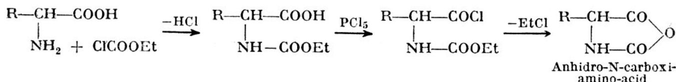
b. Carboxi-amino-acizi și anhidridele lor. În prezență de hidroxizi alcalini sau alcalino-pămîntoși, amino-acizii se combină cu bioxidul de carbon și dau săruri de carboxi-amino-acizi (derivați de acid carbamic):



$$H_2N—CH_2—COOH + CO_2 + Ba(OH)_2 \longrightarrow \left[\begin{array}{l} HN—COO \\ | \\ H_2C—COO \end{array}\right] Ba + 2H_2O$$

Aceste săruri joacă probabil un rol în transportul bioxidului de carbon în lichidele din organism.

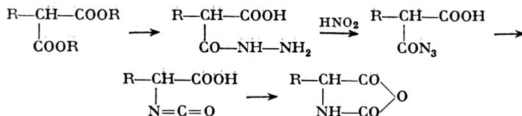
Anhidridele acestor carboxi-amino-acizi au fost folosite în sinteze de polipeptide. Compușii aceștia se obțin din carboalcoxi-amino-acizi, cînd aceștia sînt transformați în cloruri acide (H. Leuchs, 1906):



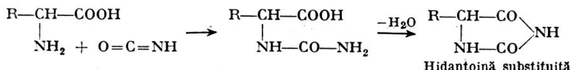
$$\begin{array}{l} R—CH—COOH \\ \;\;\;\;| \\ \;\;NH_2 + ClCOOEt \end{array} \xrightarrow{-HCl} \begin{array}{l} R—CH—COOH \\ \;\;\;\;| \\ \;\;NH—COOEt \end{array} \xrightarrow{PCl_5} \begin{array}{l} R—CH—COCl \\ \;\;\;\;| \\ \;\;NH—COOEt \end{array} \xrightarrow{-EtCl} \begin{array}{l} R—CH—CO \\ \;\;\;\;| \;\;\;\;\;\;\;\;\;\; \rangle O \\ \;\;NH—CO \end{array}$$

Anhidro-N-carboxi-amino-acid

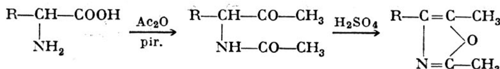
Anhidride de N-carboxi-amino-acizi se mai pot prepara prin acţiunea directă a fosgenului asupra α-amino-acizilor sau din esteri alchil-malonici, prin transformare în monohidrazidă, azidă şi degradare Curtius:



c. Hidantoine. Prin tratare cu acid cianic sau prin încălzire cu uree, α-amino-acizii dau *acizi hidantoici*, care trec prin ciclizare în *hidantoine*:

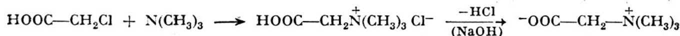


d. Prin acilare cu anhidridă acetică, în prezenţă de piridină, se transformă şi grupa carboxil într-o metil-cetonă (reacţia Dakin-West, 1928). *Acilamino-cetonele* astfel obţinute trec uşor în *oxazoli*:



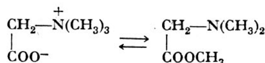
4. *Alchilarea amino-acizilor. Betaine. a.* Amino-acizii se pot alchila, la grupa NH_2, în mod normal, prin tratare cu iodură sau sulfat de metil, în prezenţa unui hidroxid alcalin.

Interesanţi sînt derivaţii metilaţi cuaternari ai amino-acizilor, numiţi *betaine.* Cel mai cunoscut reprezentant al clasei, derivatul trimetilat al glicocolului, *betaina* propriu-zisă, se mai poate obţine şi din acidul cloracetic şi trimetilamină:



Betainele sînt, ca şi amino-acizii, combinaţii neutre, uşor solubile în apă. (Despre betaine v. şi p. 386).

b. În calitatea lor de săruri cuaternare de amoniu, betainele suferă la încălzire descompuneri caracteristice, analoage degradării Hofmann. Încălzită în vas deschis, la 300°, betaina trece în esterul metilic al dimetilglicocolului, care, fiind volatil, distilă:



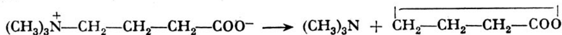
Reacţia aceasta este reversibilă: esterul încălzit în vas închis, la 200°, în condiţii în care distilarea nu mai este posibilă, se transformă din nou în betaină.

Betainele β-amino-acizilor dau, prin distilare, acid nesaturat şi amină terţiară:



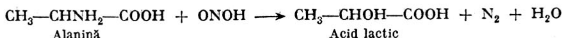
$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-COO^- \longrightarrow (CH_3)_3N + CH_2{=}CH-COOH$$

Betainele γ-amino-acizilor se scindează, la încălzire, în lactone şi amine terţiare:

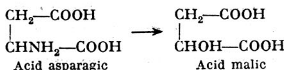


$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-CH_2-COO^- \longrightarrow (CH_3)_3N + CH_2-CH_2-CH_2-COO$$

5. *Desaminarea cu acid azotos.* Amino-acizii reacţionează cu acid azotos, în soluţie acidă, degajînd azot şi dînd hidroxi-acizii corespunzători:



$$\underset{\text{Alanină}}{CH_3-CHNH_2-COOH} + ONOH \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3-CHOH-COOH} + N_2 + H_2O$$

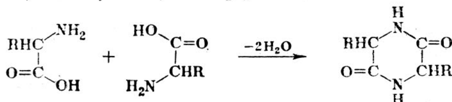


Pe această reacţie se bazează *metoda lui von Slyke, pentru determinarea cantitativă a grupelor* NH_2 din amino-acizi şi din proteine; se măsoară gazvolumetric azotul degajat.

Dacă reacţia de mai sus este efectuată într-o soluţie conţinînd HCl sau HBr, în exces, se obţin acizii cloruraţi sau bromuraţi respectivi (reacţiile acestea se formulează, de obicei, cu clorură sau bromură de nitrozil ca intermediari).

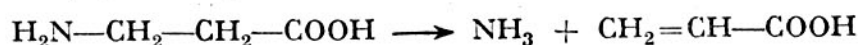
Esterii α-amino-acizilor dau, cu acid azotos, *diazo-esteri*, dintre care cel mai cunoscut este *esterul diazoacetic*, $N_2CH-COOC_2H_5$.

6. *Descompuneri termice. a.* Sub *acţiunea căldurii*, amino-acizii suferă transformări caracteristice, care pot servi pentru stabilirea poziţiei grupei NH_2 faţă de COOH. α-Amino-acizii dau prin încălzire, cel mai bine în prezenţă de glicol, derivaţi ai 2,5-*dicetopiperazinei :*

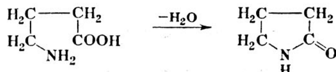


Aceste substanţe, numite şi „anhidridele" amino-acizilor, se formează uşor şi din esterii α-amino-acizilor, prin eliminare de alcool, la încălzire.

β-Amino-acizii pierd uşor amoniac, trecînd în acizi nesaturaţi:

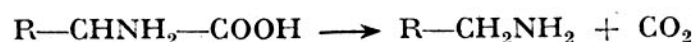


γ- şi δ-Amino-acizii elimină apă intramolecular, la încălzire, trecînd în *lactame*:



Aceste transformări ale amino-acizilor sînt mult asemănătoare cu cele suferite de hidroxi-acizi sub influenţa căldurii.

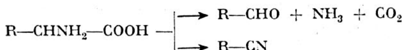
b. Distilarea uscată a amino-acizilor, mai ales în prezenţă de hidroxid de bariu, produce *decarboxilare* ducînd la amine primare:



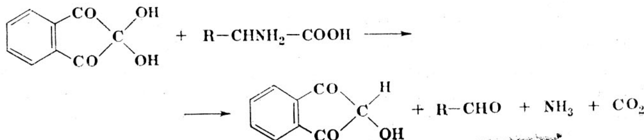
Reacţia aceasta se aseamănă mult cu decarboxilarea produsă de unele bacterii.

Prin topire cu hidroxid de potasiu amino-acizii suferă descompuneri adînci ducînd la acizi graşi şi amoniac sau amine.

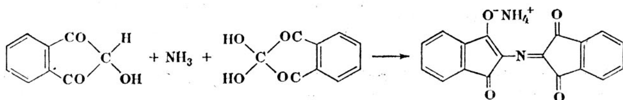
7. *Degradări oxidative. a.* Cu agenţi oxidanţi, cum sînt cloramina T, hipocloriţii alcalini, apa oxigenată, persulfaţii etc., amino-acizii dau aldehidele imediat inferioare; reacţia poate însă duce şi la nitrili:



b. Ninhidrina (tricetohidrinden-hidrat; v. p. 76) dă cu α-amino-acizii o coloraţie albastră intensă. În prima etapă amino-acizii sînt degradaţi la aldehide:



Colorantul provine din condensarea ceto-alcoolului ce se formează la reducerea ninhidrinei, cu o nouă moleculă de ninhidrină şi probabil şi cu o moleculă de amoniac (Ruhemann, 1910):



(Au fost propuse şi alte formulări pentru colorantul albastru; Schönberg şi Moubacher, 1952.)

Reacţia ninhidrină este de mare importanţă pentru recunoaşterea şi dozarea amino-acizilor (v. p. 409).

Stereochimia amino-acizilor. 1. *Scindarea în enantiomeri.* Toţi α-amino-acizii, afară de glicocol, au un atom de carbon asimetric, $RCH(NH_2)COOH$ şi, prin urmare, pot exista sub forma a doi enantiomeri. Prin sintezele descrise mai înainte se obţin, fireşte, formele racemice. Scindarea acestora nu poate fi efectuată prin metoda obişnuită, cu ajutorul bazelor şi acizilor optic activi, fiindcă amino-acizii sînt acizi, respectiv baze prea slabe pentru a forma săruri stabile, cristalizabile, cu aceşti compuşi. (Numai un amino-acid dicarboxilic, acidul DL-glutamic, este un acid destul de tare pentru a putea fi scindat prin intermediul sării sale acide de chinină.)

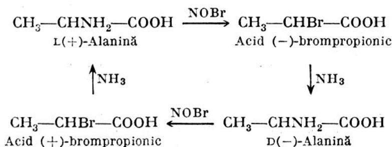
Metoda clasică pentru scindarea amino-acizilor racemici în enantiomeri constă în acilarea (de obicei formilarea) lor la grupa NH_2 (ceea ce le măreşte mult aciditatea) şi formarea de săruri cu baze optic active, la fel ca în cazul oricărui alt acid optic activ (E. Fischer, 1906).

În timpul din urmă se aplică, din ce în ce mai mult, unele metode biochimice, mai rapide decît metodele chimice. Una din ele constă în transformarea DL-amino-acidului într-un ester şi hidroliza acestuia cu enzime, cum sînt papaina sau chimotripsina, care atacă numai esterii formelor L. În cealaltă metodă, mult asemănătoare, compuşii N-acilaţi (acetilaţi, clor-acetilaţi sau trifluor-acetilaţi) ai DL-amino-acizilor sînt supuşi unei hidrolize cu enzime (acilaze) izolate din rinichi de porc sau de şobolan sau cu carboxi-peptidază (p. 413) brută. Se obţine L-amino-acidul, alături de D-acilamino-acid:



$$\text{DL-RCH(NHCOR')COOH} \xrightarrow{\text{enzimă}} \text{L-RCHNH}_2\text{COOH} + \text{D-RCH(NHCOR')COOH}$$

2. *Inversii Walden.* În reacţiile în care se înlocuieşte unul dintre substituenţii atomului de carbon asimetric, al unui amino-acid, se pot produce inversii Walden. Ca exemplu se menţionează transformările L(+)-alaninei naturale:

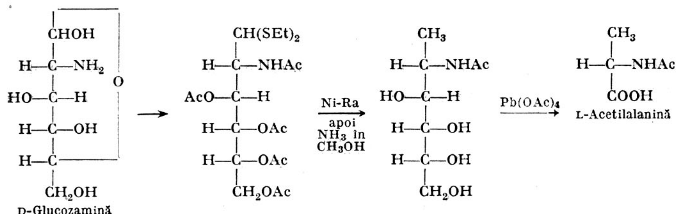


Din cele spuse mai înainte (v. „Stereochimia II“) reiese că inversarea configurației se produce în reacția de aminare a halogeno-acizilor, în timp ce reacția cu bromură de nitrozil și reacția cu acid azotos au loc cu păstrarea configurației (reacție cu mecanism unimolecular și o grupă protectoare vecină cu centrul cationic al reacției).

3. *Configurațiile amino-acizilor.* S-a stabilit prin metoda comparației optice (p. 134) că (+)-alanina naturală, obținută din proteine, are aceeași configurație ca acidul (+)-lactic. Cum este dovedit pe cale directă că acest acid are aceeași configurație ca L-glicerinaldehida, rezultă că alanina naturală dextrogiră are configurație L.

Prin transformări chimice ce nu comportă substituții la atomul de carbon asimetric s-au determinat mai de mult (E. Fischer, 1907), pornindu-se de la (—)-serină, înrudirea configurativă a acestui amino-acid cu (—)-cisteina și cu (+)-alanina. Toți acești amino-acizi fac deci parte din seria L. Tot prin metode chimice au fost apoi stabilite înrudiri configurative între (—)-serină și alți amino-acizi obținuți din proteine (P. Karrer, 1930), după cum se poate vedea din schema de la pagina următoare. S-a mai stabilit, în sfîrșit, înrudire configurativă similară între acidul L(—)-asparagic și următorii amino-acizi naturali: (—)-leucina, (+)-valina, (—)-metionina, (—)-treonina, (+)-ornitina, (+)-lisina, (—)-prolina și acidul (+)-glutamic. Prin asemenea metode s-a ajuns la concluzia că majoritatea amino-acizilor „naturali“ au aceeași configurație ca L-serina și L-alanina. Această concluzie este valabilă, cu mare probabilitate, și pentru cei cîțiva α-amino-acizi izolați din proteine, a căror configurație nu a fost încă determinată pe cale chimică, ci numai prin comparație optică, de exemplu pe baza regulii lui Clough, conform căreia: rotația optică a amino-acizilor din seria L se deplasează spre dreapta cînd se adaugă un acid mineral.

Corelația sterică dintre monozaharide și α-amino-acizi a fost stabilită prin transformarea D-glucozaminei în dietilmercaptalul respectiv. Acesta a fost apoi redus catalitic în prezența nichelului și apoi oxidat la L-alanină (Wolfrom 1949):



Se va observa că simbolurile D și L au semnificații diferite în seria monozaharidelor și în seria amino-acizilor: în cea dintîi aceste simboluri se referă la atomul asimetric cel mai depărtat de grupa carbonil, în cea de-a doua la atomul de carbon vecin cu grupa carboxil.

Înrudirile configurative ale amino-acizilor naturali

COOH | H_2N—C—H | CH_3
L(+)-Alanină

COOH | H_2N—C—H | CH_2SH
L(−)-Cisteină

COOH | H_2N—C—H | CH_2OH
L(−)-Serină

$\xrightarrow{HCl}$ COOH | H_2N—C—H | CH_2Cl (→ L(+)-Alanină, L(−)-Cisteină)

$\xrightarrow{NH_3}$ COOH | H_2N—C—H | CH_2NH_2
Acid (+)-diamino-propionic

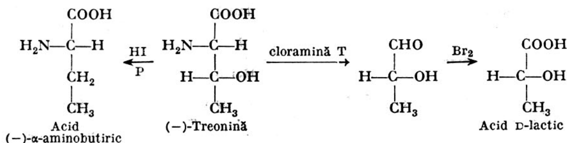
$\xleftarrow{NaOBr}$ COOH | H_2N—C—H | CH_2 | $CONH_2$
L(−)-Asparagină

COOH | C_6H_5COHN—C—H | CH_2 | C_6H_4OH
L(+)-N-Benzoiltirosină

$\xrightarrow{KMnO_4}$ COOH | C_6H_5COHN—C—H | CH_2 | COOH
Acid L(+)-benzoilasparagic

$\leftarrow$ COOH | C_6H_5COHN—C—H | CH_2 | C=CH—NH—CH=N (inel imidazolic)
L(−)-N-Benzoilhistidină

Faptul acesta a condus la oarecare confuzie în cazul amino-acizilor cu doi atomi de carbon asimetrici, cum este de ex. treonina. Configurația (−)-treoninei naturale a fost stabilită pe baza următoarelor reacții ușor de înțeles din formule (Rose, 1936):



Rezultă de aici că (−)-treonina are, la grupa CHOH, aceeași configurație ca D-treoza și de aceea a fost încadrată cîtva timp în seria D. Firește este mai corect să se clasifice treonina în seria L, în conformitate cu standardul amino-acizilor căci are, la grupa $CHNH_2$, aceeași configurație ca (—)-serina.

Trebuie să mai semnalăm că în natură se găsesc și amino-acizi din seria D, dar mult mai rar. În tabela 14 sînt indicate punctele de topire și sensul rotației optice la principalii amino-acizi naturali.

Tabela 14

Puncte de topire și sensul rotației optice la amino-acizii naturali

	p.t.		p.t.
Glicocol	292°	L(−)-Tirosină	343°
L(+)-Alanină	297°	L(−)-Dihidroxi-fenilalanină	280° (desc.)
L(+)-Valină	315°	L(−)-Cistină	260° (desc.)
L(−)-Leucină	337°	L(−)-Metionină	280°
L(+)-Izoleucină	280°	L(+)-Ornitină	necristalizat
L(−)-Fenilalanină	cca. 278°	L(+)-Arginină	227°
Acid L(−)-asparagic	251°	L(+)-Lisină	224°
L(−)-Asparagină	227°	L(−)-Prolină	215−220°
Acid L(+)-glutamic	248°	L(−)-Hidroxiprolină	cca. 270°
L(+)-Glutamină	—	L(−)-Triptofan	cca. 289°
L(−)-Serină	228°	L(−)-Histidină	cca. 277°
L(−)-Treonină	257°		

Biochimia amino-acizilor. Metabolismul amino-acizilor formează unul dintre capitolele cele mai importante ale biochimiei. Aici ne limităm la cîteva aspecte chimice ale acestei probleme.

1. *Amino-acizii în alimentație.* În cursul digestiei, proteinele sînt hidrolizate pînă la amino-acizi. Prin experiențe de alimentație cu amestecuri de amino-acizi, s-a constatat că unii amino-acizi sînt indispensabili creșterii animalelor tinere și funcționării normale a organismului adult. Acești amino-acizi, numiți *esențiali* sau *indispensabili*, nu sînt deci sintetizați de organismul animal, ci sînt luați de acesta, ca atare, din hrană. Alți amino-acizi pot lipsi din hrană fără nici un inconvenient. Mai jos amino-acizii sînt clasificați din acest punct de vedere.

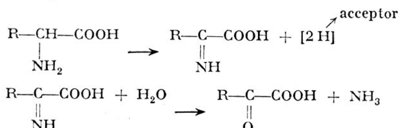
Amino-acizi neesențiali:	*Amino-acizi esențiali:*	
	Neînlocuibili:	*Înlocuibili:*
Glicocol	Valină	
Alanină	Leucină	
Acid asparagic	Izoleucină	
Acid glutamic	Fenilalanină ⟶	Tirosină
Serină	Treonină	
Arginină	Metionină ⟶	Cisteină (cistină)
Prolină	Lisină	
Hidroxiprolină	Triptofan	
	Histidină	

Unii dintre acizii esențiali pot fi înlocuiți în hrană prin alții. Astfel tirosina se poate forma din fenilalanină, dacă aceasta este prezentă în cantitate suficientă și la fel cisteina din metionină. Tirosina, în schimb, nu poate îndeplini aceeași funcțiune ca fenilalanina. Arginina este sintetizată în cantitate suficientă de organismul normal, nu însă de organismul tînăr, în curs de creștere, sau de organismul slăbit de boală. Capacitatea de sinteză pentru diferiți amino-acizi variază și cu specia animală.

Amino-acizii proveniți din proteinele din hrană sînt utilizați de organism, în primul rînd pentru a construi propriile sale proteine necesare creșterii, refacerii țesuturilor și sintezei de enzime și hormoni. Amino-acizii în exces, introduși prin hrană, sau cei proveniți din metabolismul normal al proteinelor

sînt desaminați. Amoniacul rezultat este eliminat sub formă de uree sau de acid uric, iar restul organic este transformat în hidrați de carbon sau în grăsimi, adică în „combustibili“, servind la producere de energie. (Organismul animal normal nu face rezerve de proteine, așa cum depozitează glicogen sau grăsimi.)

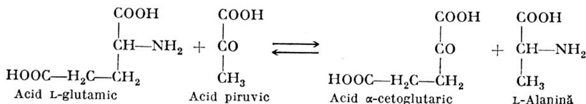
2. *Desaminarea oxidativă a amino-acizilor.* Eliminarea azotului din amino-acizi, sub formă de amoniac, este o reacție oxidativă (Knopp, 1910; Neubauer, 1911), ducînd la acizi α-cetonici. Apariția acestor acizi a fost dovedită tratînd diferiții α-amino-acizi, cu felii de organe (în cazul acesta felii de ficat sau de rinichi; Krebs, 1933); acestea conțin enzimele care catalizează această reacție, numite *amino-acid-oxidaze.* Acizii α-cetonici formați au fost apoi izolați ca *p*-nitro-fenilhidrazone. Procesul decurge în două stadii, dintre care numai primul este enzimatic, și duce la un imino-acid; acesta reacționează cu apa repede și probabil spontan:



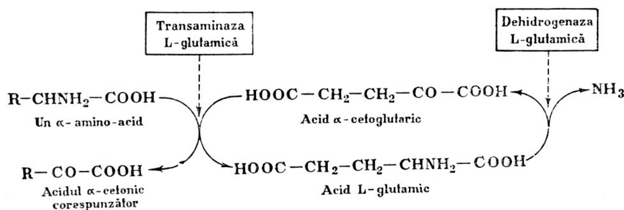
Se cunosc mai multe tipuri de amino-acid-oxidaze: D-amino-acid-oxidaze, L-amino-acid-oxidaze și amino-acid-oxidaze specifice (dehidrogenaze).

Deși D-amino-acid-oxidazele sînt foarte răspîndite, rolul lor fiziologic nu este bine cunoscut, mai ales că D-amino-acizii nu apar decît rar în natură. Se admite că aceștia sînt transformați în α-ceto-acizii corespunzători, care sînt apoi folosiți în reacțiile de transaminare la sinteze de L-amino-acizi (v. mai jos). L-Amino-acid-oxidaza însoțește D-amino-acid-oxidaza în diverse țesuturi: au fost caracterizate L-amino-acid-oxidaze din veninul șarpelui, din ficatul animalelor și din unele mucegaiuri. Coenzima acestor enzime este FAD (acceptorul de mai sus) care trece în $FADH_2$ (despre aceste nucleotide flavinice, v. p. 763) și aceasta poate reacționa direct cu oxigenul. Dintre amino-acid-oxidazele specifice, *dehidrogenaza L-glutamică* este larg răspîndită în natură. Conține zinc (metaloenzimă) și colaborează cu DPN (în cazul enzimei din plante) sau TPN (în cazul enzimei din *E. coli*). Desaminarea acidului glutamic, ducînd la acidul α-cetoglutaric și NH_3, și reacția inversă sînt catalizate de această enzimă. Acidul α-cetoglutaric care se formează poate accepta grupe NH_2, prin reacții de transaminare (v. mai jos) de la diverși amino-acizi și trece în acid glutamic (iar amino-acizii trec în ceto-acizii corespunzători). Acidul glutamic ocupă o poziție centrală în reacțiile de degradare și de sinteză a amino-acizilor, după cum se va vedea din cele ce urmează (v. și cap. Enzime și reacții enzimatice).

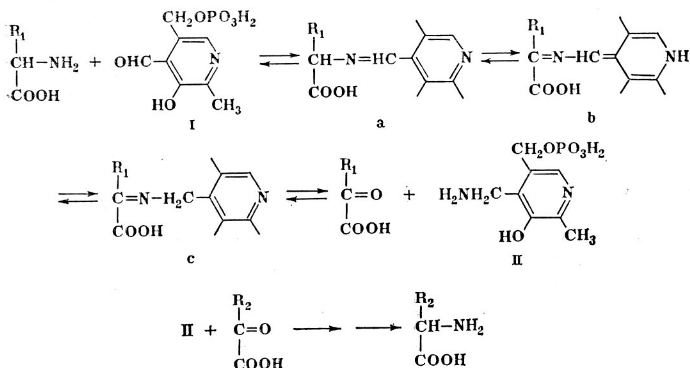
3. *Transaminarea. a.* Unii acizi α-cetonici sînt transformați în α-amino-acizi, de către enzime conținute în țesuturi. Cînd un amestec de acid L-glutamic și de acid piruvic este adus în contact cu ficat sau cu mușchi mărunțiți, grupa aminică a amino-acidului este transferată la ceto-acid și se obține acid α-cetoglutaric și alanină, pînă la stabilirea unui echilibru (Braunstein și Kritzman, 1937):



Enzimele care catalizează transferul unei grupe NH_2 de la un amino-acid la un α-ceto-acid, pentru a forma un nou amino-acid (şi deci şi un nou ceto-acid), se numesc *transaminaze*; ele sînt mult răspîndite în ţesuturi animale şi vegetale şi în microorganisme. Reacţia aceasta necesită şi participarea unei coenzime, *cotransaminaza*, reprezentată prin sistemul piridoxal-piridoxamină, sub formă de fosfaţi (v. formulele I şi II, mai departe; v. şi vitamina B_6, p. 695). Spre deosebire de reacţia precedentă de desaminare, în cazul transaminării nu apare amoniac. Desaminarea α-amino-acizilor decurge prin transaminare de la aceştia la acidul α-cetoglutaric; acesta din urmă se regenerează necontenit (din acidul glutamic rezultat) prin degajare de amoniac sub acţiunea dehidrogenazei L-glutamice (cum s-a arătat mai înainte):



Transformările care au loc în reacţiile de desaminare pot fi formulate astfel:



Fosfatul piridoxalului (I) formează cu amino-acidul o bază Schiff; una din formele tautomere (c) ale acesteia dă prin hidroliză (alături de acid cetonic) fosfatul piridoxaminei (II). Acesta reacționează cu un alt acid α-cetonic, care va fi transformat, printr-un şir similar de reacţii (în sens invers), într-un nou amino-acid, regenerîndu-se totodată fosfatul piridoxalului.

b. Reacția de transaminare este calea principală pentru *sinteza amino-acizilor* în organismele vii. Reacția poate conduce la sinteza oricărui amino-acid, dacă este prezent acidul α-cetonic corespunzător. Trei acizi α-cetonici sînt mult răspîndiți în toate celulele vii, fiindcă sînt intermediari în metabolismul hidraților de carbon: acidul piruvic, acidul α-cetoglutaric şi acidul oxalilacetic (v. „Ciclul acidului citric"). Este probabil că în fotosinteza din plante se sintetizează şi alți acizi α-cetonici, necesari sintezei amino-acizilor naturali. Organismul animal nu poate sintetiza decît unii acizi α-cetonici (anume pe cei ce duc la amino-acizii neesențiali).

Acidul glutamic este unul dintre cei mai importanți donori de grupe NH_2 în sinteza amino-acizilor, iar transaminazele care catalizează reacțiile de transaminare de la acest amino-acid la diverşi acizi cetonici sînt foarte răspîndite (transaminazele acid glutamic/acid piruvic, acid glutamic/acid oxalilacetic etc.). Astfel homogenatul de ficat de şobolan catalizează transaminarea de la acid glutamic, fenilalanină, leucină şi încă de la alți cîțiva amino-acizi, la acidul piruvic. Cu homogenat de creier, numai acidul glutamic poate dona grupe NH_2 acidului piruvic. În cazul altor mamifere, de asemenea numai acidul glutamic poate transfera grupa NH_2 acidului piruvic (sau altor ceto-acizi, prin transaminare).

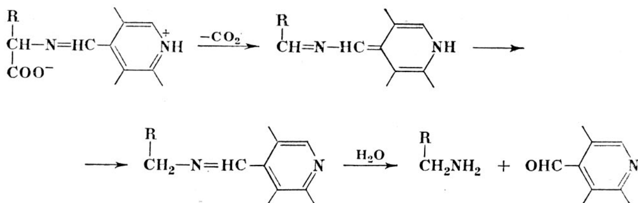
Pe de altă parte, acidul α-cetoglutaric poate accepta grupe NH_2 de la aproape toți L-α-amino-acizii naturali, pentru a trece în acid glutamic. Acidul glutamic se mai poate forma prin aminarea directă a acidului cetoglutaric, sub acțiunea dehidrogenazei L-glutamice; amoniacul necesar provine din desaminarea oxidativă a amino-acizilor din proteinele proprii sau din proteinele din hrană. Aşadar acidul glutamic serveşte oarecum ca un depozit de amoniac pentru sinteza altor amino-acizi.

4. *Degradările amino-acizilor produse de microorganisme. a. Decarboxilarea.* Microorganismele (cum sînt *Bacterium coli* şi *Bacillus subtilis*) au facultatea de a transforma amino-acizii în amine primare:

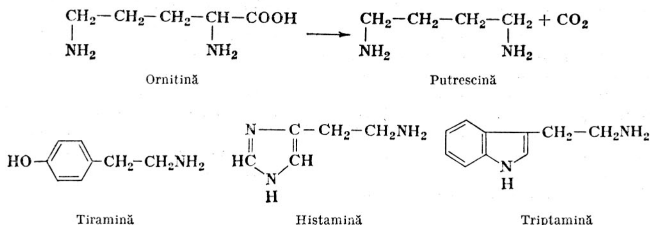


$$R—CHNH_2—COOH \longrightarrow R—CH_2NH_2 + CO_2$$

Enzimele care determină aceste reacţii, *amino-acid-decarboxilazele,* sînt specifice pentru fiecare amino-acid. Multe dintre ele necesită colaborarea unei coenzime, *codecarboxilaza* (fosfatul piridoxalului). Eliminarea bioxidului de carbon are loc probabil printr-un intermediar similar celui formulat mai sus (bază Schiff) în modul următor:



Printre așa-numitele *amine biogene* care iau naștere în reacțiile de decarboxilare ale α-amino-acizilor, vom menționa *putrescina* provenită din ornitină, *cadaverina* din lisină, *tiramina* din tirosină, *histamina* din histidină și *triptamina* din triptofan:



Ornitină Putrescină

Tiramină Histamină Triptamină

Aminele biogene sînt substanțe cu puternică activitate fiziologică, foarte toxice (despre tiramină v. p. 349). *Histamina* (β-*imidazolil-etilamina*) este una din componentele active din cornul de secară și este o substanță cu puternică activitate simpaticomimetică. Apariția putrescinei și cadaverinei în carnea putrezită se datorește enzimelor produse de bacteriile de putrefacție.

b. Desaminare și decarboxilare simultană prin drojdie. Drojdia provoacă o degradare specifică a amino-acizilor prezenți în mediul de fermentație alcoolică, transformîndu-i în alcooli primari. Din leucină se formează *alcoolul izoamilic*, din izoleucină *alcoolul amilic optic activ*, iar din valină *alcoolul izobutilic* (Felix Ehrlich):



$$(CH_3)_2CH—CH_2—CHNH_2—COOH + H_2O \longrightarrow (CH_3)_2CH—CH_2—CH_2OH + CO_2 + NH_3$$

Leucină Alcool izoamilic

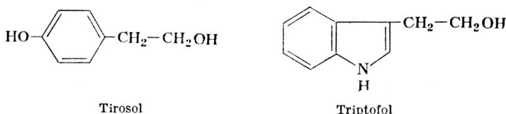


$$C_2H_5CH(CH_3)CHNH_2—COOH + H_2O \longrightarrow C_2H_5—CH(CH_3)CH_2OH + CO_2 + NH_3$$

Izoleucină Alcool amilic optic activ

Acești trei alcooli se găsesc în coada de la distilarea alcoolului etilic industrial (fuzel, vol. I) și provin din proteinele care se găsesc, în mod normal, în materia primă supusă fermentației.

Acțiunea aceasta a drojdiei de bere se manifestă la fel asupra tuturor α-amino-acizilor: din tirosină se formează alcoolul *p*-hidroxifenil-etilic *(tirosolul)*, iar din triptofan alcoolul β-indoliletilic *(triptofolul)* etc.



Tirosol Triptofol

Este probabil că întîi are loc o desaminare pînă la acidul α-cetonic; acesta este decarboxilat sub influenţa carboxilazei din drojdie şi redus apoi după schema obişnuită a fermentaţiei alcoolice:

$$R{-}CHNH_2{-}COOH \xrightarrow[+H_2O \atop -NH_3]{-2[H]} R{-}CO{-}COOH \longrightarrow R{-}CHO + CO_2 \xrightarrow{+2[H]} R{-}CH_2OH$$

c. Degradări mai avansate ale amino-acizilor. Amino-acizii suferă şi transformări mai adînci sub acţiunea bacteriilor de putrezire din intestinul gros. Astfel, *p*-cresolul şi fenolul, din excremente, provin din tirosină, prin oxidarea catenei laterale. Triptofanul suferă o transformare similară şi dă *scatolul* (β-metilindolul) şi *indolul*, substanţe ce determină mirosul fecalelor.

Scatol (CH_3 … N H)

Acid indoxil-sulfuric ($O{-}SO_3H$ … N H)

Triptofanul suferă o oxidare biochimică pînă la *indoxil*, care în parte se resoarbe şi apoi se elimină prin urină, ca *acid indoxil-sulfuric*. Acidul fenil-sulfuric, identificat de asemenea în urină, este un produs de detoxicare al fenolului, provenit în mod similar din tirosină.

Reprezentanţi mai importanţi ai clasei. Vom examina în cele ce urmează comportarea particulară a cîtorva amino-acizi mai importanţi şi a unor derivaţi ai lor. De asemenea vor fi menţionaţi unii amino-acizi ce nu apar în mod obişnuit în proteine.

Glicocolul sau *glicina*, *acidul aminoacetic*, $H_2NCH_2{-}COOH$, obţinut întîi de Braconnot (1820), prin fierberea gelatinei cu acid sulfuric, a fost numit astfel din cauza gustului său dulce (glycos = dulce; colla = clei).

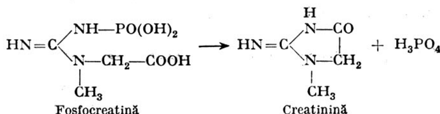
Sarcosina, N-*metilglicocolul*, $CH_3NHCH_2{-}COOH$, este compusul de bază al creatinei şi se obţine din aceasta prin hidroliză.

Creatina, *acidul metilguanidino-acetic*, se găseşte în muşchii tuturor vertebratelor, din care se extrage cu apă caldă. Creatina se obţine sintetic din sarcosină şi cianamidă, conform metodei generale de sinteză a derivaţilor de guanidină:

$$\underset{\text{Cianamidă}}{N{\equiv}C{-}NH_2} + \underset{\text{Sarcosină}}{HN(CH_3){-}CH_2{-}COOH} \longrightarrow \underset{\text{Creatină}}{HN{=}C(NH_2){-}N(CH_3){-}CH_2{-}COOH}$$

În muşchi, creatina este conţinută ca *fosfocreatină (acid creatin-fosforic)*, foarte reactivă. Fosfocreatina joacă un rol esenţial în contracţia musculară, ca sursă de resturi de fosfat (v. amănunte la „Acidul adenosin-trifosforic").

În condiții biologice suferă o transformare lentă, trecînd în *creatinină*, prin pierderea unei molecule de acid fosforic:

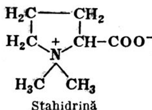


Creatinina este forma normală în care se elimină creatina din organismul mamiferelor. Cantitatea de creatinină eliminată zilnic de omul adult, prin urină, este constantă și cu atît mai mare cu cît musculatura sa este mai dezvoltată. În anumite cazuri patologice de atrofia musculaturii se elimină cantități mărite de creatinină. Creatina este deci sintetizată în alt loc decît în mușchi și este eliminată atunci cînd mușchii nu o pot utiliza. Prin folosire de amino-acizi marcați cu ^{15}N, s-a dovedit că sinteza creatinei are loc în rinichi, din glicocol și arginină, care furnizează restul de guanidină (tehnica feliilor de organe). Metilarea are loc în ficat, grupa metil fiind furnizată de metionină (transmetilare), după cum s-a dovedit prin tratarea acidului guanidino-acetic cu metionină, marcată cu deuteriu la grupa metil, în prezență de felii de ficat (du Vigneaud).

Betaine. Atît în animale cît și în plante se găsesc diferite betaine sau derivați cuaternari ai amino-acizilor, complet metilați la azot.

Betaina glicocolului, $(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—COO^-$, este mult răspîndită în plante, se găsește de exemplu în sfeclă (*Beta vulgaris*), acumulîndu-se în cursul fabricării zahărului în melasă. De asemenea se găsește în mușchii multor nevertebrate.

Printre betainele naturale vom mai menționa: betaina histidinei (*hercinina*), din unele ciuperci, betaina triptofanului (*hipaforina*), din anumite plante exotice și betaina prolinei (*stahidrina*), cu formula alăturată, izolată din multe plante, între altele din planta numită de popor vindecea sau iarbă de răni (*Betonica oficinalis*), din stînjenei și din *Stachys tuberifera*.



Stahidrină

Deosebită prin structura ei este *betaina acidului γ-aminobutiric*, izolată din carnea putrezită. Substanța aceasta provine probabil din betaina acidului glutamic, prin decarboxilare bacterială:



$$^{-}OOC—CH_2—CH_2—\underset{}{\overset{HOOC}{CH}}—\overset{+}{N}(CH_3)_3 \longrightarrow {}^{-}OOC—CH_2—CH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

γ-*n*-Butiro-betaina este, ca și alte baze cuaternare de amoniu, o otravă puternică, producînd o paralizie a nervilor motori, întocmai ca alcaloidul *curara*, o substanță întrebuințată de indigenii din America de Sud pentru otrăvirea săgeților.

Derivaţi N-*acilaţi ai glicocolului* se găsesc de asemenea în natură. Unul dintre ei, *acidul glicocolic*, este compusul N-acilat al glicocolului cu acidul colic (v. acolo).

Acidul hipuric, benzoilglicocolul, $C_6H_5CO-NH-CH_2-COOH$ (p.t. 190°), a fost izolat întîi din urina calului (Liebig, 1829), dar el este produs de organismul tuturor mamiferelor.

Formarea acidului hipuric în organismul animal este importantă în legătură cu procesul de detoxicare a acizilor aromatici. Prin transformare în acid hipuric, acidul benzoic provenit din oxidarea fenilalaninei sau introdus accidental în organism devine inofensiv. În organismul păsărilor, detoxicarea acidului benzoic are loc prin combinare cu ornitină, cu care se formează *acid ornituric* (N,N′-dibenzoilornitină):

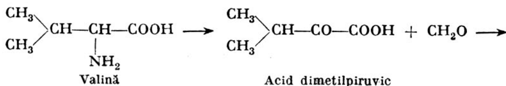


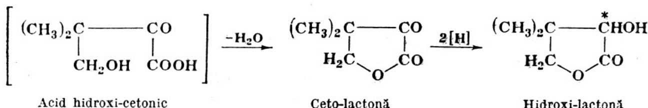
L(+)-**Alanina**, *acidul α-aminopropionic*, CH_3-CHNH_2-COOH, o componentă normală a tuturor proteinelor, se formează din acid piruvic prin transaminare şi se transformă în acest acid prin transaminare şi desaminare stabilind astfel o legătură directă cu metabolismul hidraţilor de carbon (v. p. 382).

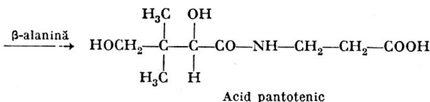
β-*Alanina, acidul* β-*aminopropionic*, $H_2N-CH_2-CH_2-COOH$, este singurul β-amino-acid întîlnit în natură, nu însă ca o componentă a proteinelor, ci a unui important biocatalizator.

Acidul pantotenic este o vitamină necesară creşterii păsărilor şi mamiferelor, precum şi dezvoltării multor bacterii.

După stabilirea structurii acidului pantotenic (Williams; Wooley, 1940) au fost realizate mai multe sinteze ale acestui compus (Williams; Wooley; Reichstein; Stiller; R. Kuhn şi T. Wieland, 1940), dintre care redăm aici una, pornind de la valină. Acest amino-acid este transformat pe calea cunoscută într-un acid α-cetonic, care trece, prin condensare cu formaldehidă, în lactona unui acid hidroxi-cetonic. Reducerea acesteia cu hidrogen în prezenţa platinei duce la hidroxi-lactona respectivă racemică. Aceeaşi hidrogenare, realizată însă cu drojdie în curs de fermentaţie, duce la (−)-hidroxi-lactona corespunzătoare, care este condensată cu β-alanină:







Acidul pantotenic este o componentă a *panteteinei*, care, la rîndul ei, intră în molecula coenzimei acetilării sau *coenzima A* (v. acolo). Panteteina a fost sintetizată din esterul metilic al acidului pantotenic și β-mercapto-etilamină (Snell și Wittle, 1950):

$$HOCH_2—C(CH_3)_2—CHOH—CO—NH—CH_2—CH_2—COOCH_3 + H_2N—CH_2—CH_2SH \longrightarrow$$

$$HOCH_2—C(CH_3)_2—CHOH—CO—NH—CH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CH_2SH$$

Panteteină

Panteteina este un factor de creștere, pentru bacterii, mult mai eficace decît acidul pantotenic. A fost identificată în lapte, în drojdie și în alte materiale de origină biologică. β-Mercapto-etilamina necesară sintezei biologice provine prin decarboxilare biologică din cisteină (așa cum β-alanina ia naștere, probabil, prin aceeași reacție, din acid asparagic).

Acidul asparagic și acidul glutamic (v. formulele p. 354) sînt componente mult răspîndite ale proteinelor. Acești amino-acizi dicarboxilici joacă un rol important în reacțiile de transaminare și transdesaminare, formîndu-se din sau transformîndu-se în acidul oxalilacetic, respectiv acidul α-cetoglutaric (v. mai sus) și stabilind astfel o legătură între metabolismul proteinelor și al hidraților de carbon.

Prin hidroliza enzimatică a proteinelor se obțin, alături de acidul asparagic și de acidul glutamic liberi, și monoamidele lor, *asparagina* și *glutamina*, în care este amidificat carboxilul cel mai depărtat de grupa NH_2. Acestea apar și libere, în plante, de exemplu în seva sparanghelului și a altor plante tinere:

$$H_2NOC—CH_2—\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}—COOH \qquad H_2NOC—CH_2—CH_2—\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}—COOH$$

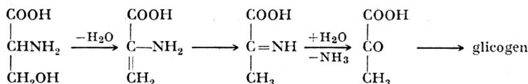
Asparagină Glutamină

Asparagina și glutamina joacă rolul important de rezerve de grupe NH_2, pentru sintezele de amino-acizi (p. 383). Glutamina a fost identificată în cantități mari în multe țesuturi și în sînge. Ea este sintetizată în țesuturi, cînd acestea conțin amoniac în exces, și se hidrolizează mai tîrziu, cînd este necesar amoniacul pentru sinteze de amino-acizi. Hidroliza are loc sub acțiunea unei enzime, *glutaminaza*, care de asemenea a fost decelată în multe țesuturi. Prin acest mecanism, organismul animal, care nu poate depozita amino-acizi sau proteine, are posibilitatea să facă rezerve destul de mari de amoniac, într-o formă netoxică. Reacția (endoergică) de formare a glutaminei are loc cu participare de acid adenosin-trifosforic:

$$\text{acid glutamic} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{glutamină} + ADP + H_3PO_4$$

Serina, *acidul β-hidroxi-α-aminopropionic*, a fost izolată prima oară din produșii de hidroliză ai mătăsii. Serina este desaminată neoxidativ (anaerob)

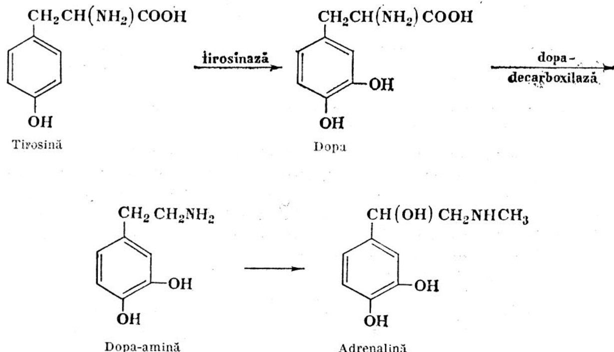
de o enzimă, *deaminaza serinei*, care se găsește în ficat și acționează probabil în modul următor, numai prima etapă a procesului fiind enzimatică:



Tirosina, *acidul β-(p-hidroxifenil)-α-aminopropionic*, se întîlnește, împreună cu *fenilalanina* înrudită, în toate proteinele.

Din faptul că fenilalanina poate înlocui tirosina în alimentație s-a dedus că fenilalanina se transformă ireversibil în tirosină, în organismul animal. Tirosina este precursorul a doi hormoni importanți, adrenalina și tiroxina, a altor compuși aromatici din organismul animal, precum și a unor alcaloizi.

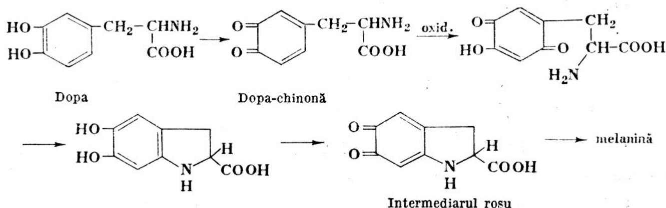
O cale posibilă a sintezei biologice a adrenalinei este următoarea. Sub acțiunea *tirosinazei*, tirosina este oxidată la *dihidroxi-fenilalanină* sau *dopa*. Acest compus trece sub acțiunea unei decarboxilaze specifice în *dopa-amină*, care este transformată în adrenalină:



Grupa N-metil, a adrenalinei, provine de la metionină, căci prin introducere de metionină marcată cu ^{14}C la metil, în hrana unui animal, adrenalina produsă în glanda suprarenală este de asemenea marcată.

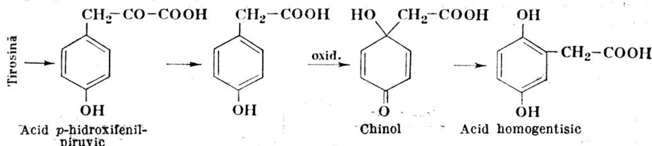
Tirosinaza catalizează de asemenea formarea *melaninei*, pigmentul negru-brun din pielea și părul animalelor. În cazurile de albinism, caracterizate prin lipsă de melanină, tirosinaza este absentă. Cerneala de culoare brună a sepiei și a caracatiței este o suspensie de melanină

fin divizată (complet insolubilă) în apă. Structura, probabil polimoleculară, a melaninei nu este cunoscută. Fazele inițiale ale procesului de oxidare sînt cu mare probabilitate următoarele:



Intermediarul roșu

Metabolismul fenilalaninei și al tirosinei este supus uneori unor „erori congenitale" interesante prin chimismul lor. Astfel, o anumită formă de deficiență mintală (imbecilitas phenylpyruvica) se caracterizează prin eliminarea constantă de mici cantități de *acid fenilpiruvic* prin urină. O altă anomalie de acest gen, cunoscută sub numele de alcaptonurie, se manifestă prin apariția de *acid homogentisic* în urină. Acesta se formează din acidul *p*-hidroxifenil-piruvic (căci excreția de acid homogentisic crește cînd se administrează acest acid) și apoi suferă o transpoziție chinolică (vol. I):

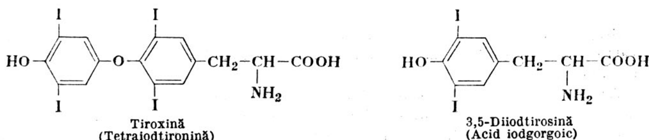


Acid *p*-hidroxifenil-piruvic
Chinol
Acid homogentisic

Acidul *p*-hidroxifenil-piruvic provine fie din tirosină, cum se indică mai sus, fie din acidul shikimic pe calea acidului prefenic (v. acolo).

Tiroxina este derivatul tetraiodurat al eterului *p*-hidroxifenilic al tirosinei (tironina). Se găsește, alături de *diiodtirosină*, în glanda tiroidă a vertebratelor, sub formă de proteine. L(—)-Tiroxina a fost obținută prin hidroliza alcalină a acestor proteine sau mai exact al țesutului integral al glandei (Kendall, 1919). Diiodtirosina și dibromtirosina au fost identificate și în proteinele de schelet ale mărgeanului gorgonia și a unor bureți marini.

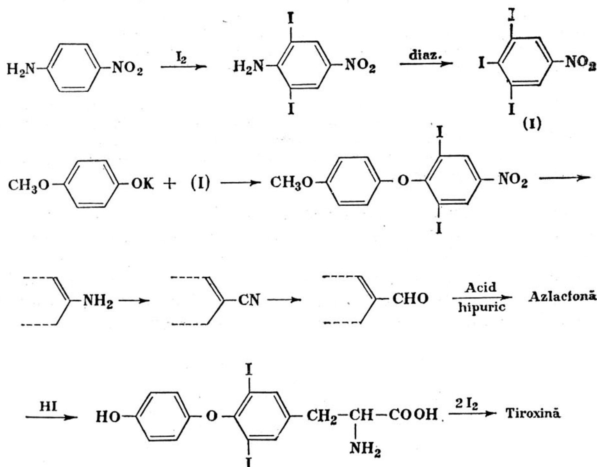
Din glanda tiroidă de bovine a mai fost izolată *triiodtironina*, un compus analog tiroxinei conținînd un singur atom de iod în nucleul fenolic marginal. Acest compus posedă o acțiune fiziologică de patru ori mai puternică decît tiroxina. Este probabil că triiodtironina este în realitate forma activă a hormonului.



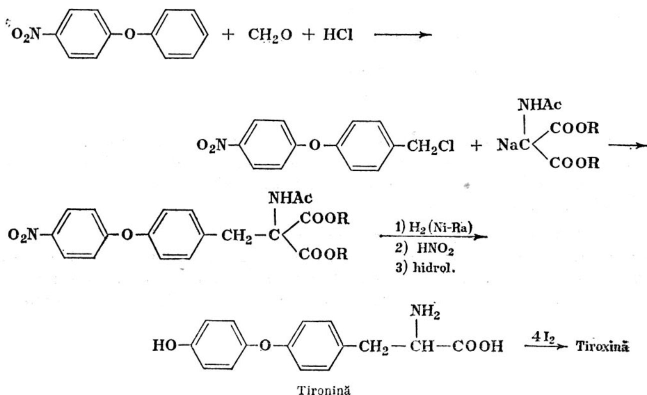
Tiroxină (Tetraiodtironină)

3,5-Diiodtirosină (Acid iodgorgoic)

Structura tiroxinei a fost confirmată prin sinteză de Harington (1926). Această sinteză decurge printr-o succesiune de reacţii bine cunoscute, uşor de urmărit după formule:



O altă sinteză porneşte de la *p*-nitrodifenil-eter, care se clorometilează şi apoi se condensează cu ester acetamido-malonic, se reduce, se diazotează şi se iodurează (Southwick, 1953):



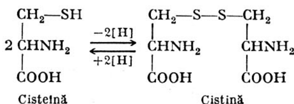
Tironină

Glanda tiroidă are proprietatea de a fixa iodul, care se găsește în cantități foarte mici în alimente, sub forma amino-acizilor menționați mai înainte. Glanda tiroidă conține un sistem enzimatic capabil să oxideze ionii de iod la iod elementar, care reacționează cu proteinele.

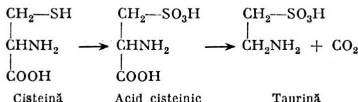
Tiroxina este un hormon regulator al asimilației și dezasimilației. Lipsa iodului din alimentația copiilor duce la o slăbire a facultăților fizice și intelectuale (cretinism) și la o creștere patologică a glandei tiroide (gușă). Iodul face să dispară aceste simptome. Modul cel mai indicat pentru a administra iod populației din regiunile sărace în iod, cum sînt unele regiuni muntoase, este aprovizionarea acestor regiuni cu sare de bucătărie conținînd cantități infime de ioduri alcaline.

Lipsa patologică a tiroxinei la adult, datorită unei disfuncțiuni a glandei tiroide, produce o scădere a funcțiunilor psihice și, între altele, o îmbolnăvire a pielii (myxoedem). Aceste simptome dispar prin administrare de tiroxină. Dimpotrivă, o producție mărită patologic de hormon tiroidian are drept consecință o creștere a arderilor în organism, a temperaturii corpului și a altor funcțiuni vitale (maladia lui Basedow).

Cisteina și cistina. *Cistina* a fost descoperită de Wollaston, în 1810, în calcule urinare; în 1899 prezența ei a fost observată în produșii de hidroliză ai proteinelor. *Cisteina (acidul α-amino-β-tiopropionic)* este produsul ce ia naștere în mod normal la hidroliza proteinelor, dar ea se transformă oxidativ ușor în disulfura corespunzătoare, cistina, care fiind greu solubilă este ușor izolabilă. La rîndul ei cistina trece în cisteină prin reducere:



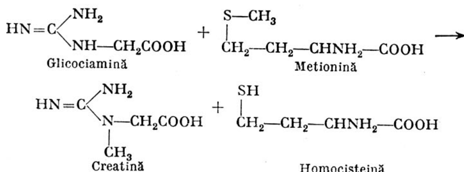
Înrudită cu cisteina este *taurina (acidul amino-etansulfonic)*. Aceasta se formează în organism prin oxidare și decarboxilare:



Taurina se găsește în fierea multor vertebrate, legată amidic de acidul colic (v. acolo), ca *acid taurocolic*. De asemenea se găsește liberă, în cantități neobișnuit de mari, în mușchii unor scoici și viermi și în cantități mult mai mici în mușchii vertebratelor.

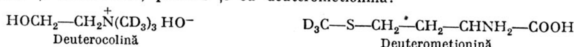
Metionina, *acidul γ-metiltio-α-aminobutiric*, $CH_3S—CH_2—CH_2—CHNH_2—$ $—COOH$, este un amino-acid cu răspîndire largă în proteine (p. 411). Metionina îndeplinește în organismele vii funcțiunea importantă de agent de *transmetilare*, putînd ceda grupa metil unor acceptori potriviți și transformîndu-se,

prin aceasta, în *homocisteină*. Ca exemplu vom formula formarea biologică a creatinei, din acidul guanidino-acetic (glicocîamină):



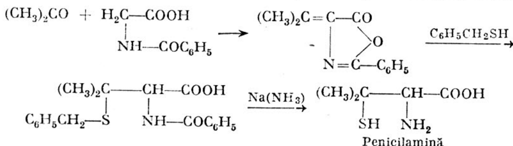
Homocisteina se remetilează, regenerînd metionina, prin grupe metil cedate de colina sau de betaina conţinute în hrană.

Mecanismul metilării biologice a fost elucidat de du Vigneaud şi elevii săi (1939) prin folosirea tehnicii moleculelor marcate izotopic. Aceşti cercetători au arătat că metionina (un amino-acid „esenţial"; v. p. 380) poate fi înlocuită, în hrana animalelor, prin homocisteină, dacă este de faţă colină sau betaină (ultima acţionează însă mai încet). S-a dedus de aici că se produce un transfer al unei grupe metil de la colină, respectiv betaină, la metionină. Aceasta s-a confirmat hrănindu-se animale (ţinute la o dietă lipsită de colină şi de metionină) cu deuterocolină şi homocistină, precum şi cu deuterometionină:



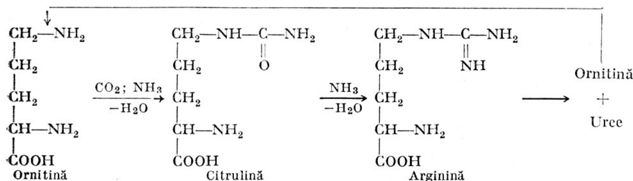
S-au făcut apoi încercări similare cu betaină marcată cu deuteriu la metil şi cu ^{15}N. S-a putut astfel dovedi că organismul animal nu poate sintetiza grupe metil transferabile, şi că acestea provin din compuşii cuaternari conţinuţi în hrana vegetală, colina şi betaina, transferul făcîndu-se prin intermediul sistemului homocisteină-metionină. Tot metionina furnizează grupa metil şi pentru sinteza sarcosinei şi a adrenalinei. Metilarea biologică este deci în realitate o transmetilare.

Penicilamina, *β,β-dimetilcisteina*, $(CH_3)_2C(SH)—CHNH_2—COOH$, este un produs de degradare important al penicilinei (v. acolo), din care se obţine în forma izomerului D(+). A fost obţinută prin mai multe metode, dintre care menţionăm o sinteză bazată pe adiţia benzilmercaptanului la azlactona obţinută din acetonă şi acid hipuric (Savard, 1946):

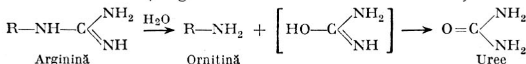


A mai fost obţinută prin aplicarea sintezei Strecker, la α-benzilmercapto-izobutiraldehidă, $C_6H_5CH_2S-C(CH_3)_2-CHO$.

Ornitina şi arginina. *Ornitina, acidul α,δ-diaminovalerianic*, nu este ca atare o componentă a proteinelor, ci intră în construcţia acestora numai ca *arginină (acid δ-guanidino-α-aminovalerianic)*. La hidroliza proteinelor prin metode chimice se izolează însă ornitină, care provine secundar din arginină (v. schema p. 394).



Prin hidroliză bazică, arginina se transformă în ornitină și uree:

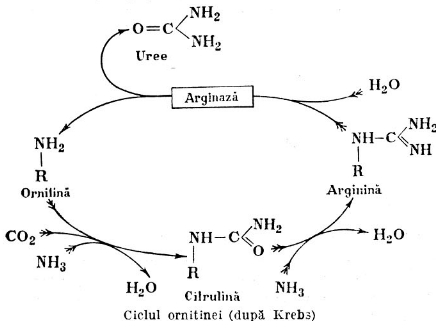


În ficatul mamiferelor se găsește o enzimă, *arginaza*, care catalizează hidroliza argininei la ornitină și uree (Kossel; Dakin). Reacția aceasta constituie o etapă importantă din ciclul formării ureei (v. mai jos).

Mușchii nevertebratelor conțin un *acid arginin-fosforic (fosfoarginina)*, analog acidului creatin-fosforic și îndeplinind aceeași funcțiune ca acest acid în mușchii vertebratelor. (Despre acidul ornituric, v. p. 387.)

Procesul ciclic al sintezei ureei în organismele animale. Amoniacul provenit din desaminarea și transdesaminarea amino-acizilor proteinelor din hrană și a proteinelor proprii este toxic pentru organism. Numai unele animale acvatice elimină amoniacul ca atare; animalele terestre îl transformă, înainte de eliminare, în compuși netoxici și anume mamiferele, unele amfibii și reptile în uree, iar păsările în acid uric.

Mecanismul formării ureei, în organismul mamiferelor, a fost lămurit prin lucrările clasice ale lui Krebs. Procesul acesta are loc în ficat, după cum s-a dovedit, între altele, prin tehnica feliilor de ficat. Acestea transformă amoniacul cantitativ în uree. Ornitina catalizează puternic formarea ureei din amoniac (sau din unii amino-acizi care suferă simultan desaminare). Arginina are un efect similar. *Citrulina* (un amino-acid găsit liber în pepenele verde, *Citrullus vulgaris*) facilitează de asemenea acest proces. Așadar ornitina reacționează cu CO_2 și NH_3 dînd citrulina, care cu o nouă moleculă de NH_3 trece în arginină, iar aceasta suferă hidroliză, catalizată de arginază, dînd uree și regenerînd ornitina:

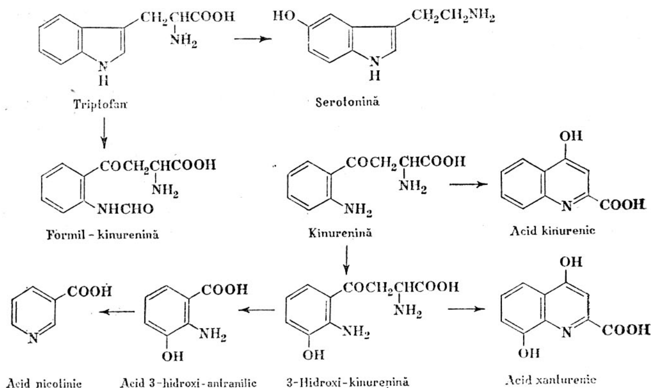


Ciclul ornitinei (după Krebs)

La transformarea ornitinei în citrulină și la transformarea citrulinei în arginină, **intervin** cîte o moleculă de acid adenosin-trifosforic. Sinteza ureei, în organismul animal, este **deci un** proces consumator de energie.

Triptofanul, β-*indolilalanina* (descoperit de Hopkins și Cole, 1901), **este** un amino-acid esențial, ce intră în compoziția multor proteine naturale.

Pe lîngă aceasta, triptofanul este punctul de plecare pentru sinteza unor compuși **de mare** importanță fiziologică. Prin ruperea oxidativă a inelului, triptofanul trece în *kinurenină* **(izolată** prima oară din urina iepurelui; Y. Kotake, 1935), din care, printr-un șir de reacții **enzimatice,** se formează *acid nicotinic.* (Triptofanul poate deci înlocui, în organism, această **vitamină, cum** a fost dovedit în cazul șobolanului.) Kinurenina este eliminată (prin urină) ca atare sau **după** transformare în *acizii kinurenic, xanturenic* sau 3-*hidroxiantranilic.* O altă cale majoră de **meta**bolizare a triptofanului duce la *serotonină,* o substanță implicată în activitatea **sistemului** nervos central. (v. și p. 614).



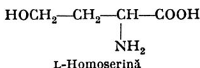
Din triptofan ia naștere, prin decarboxilare bacteriană (bacteriile din intestin), ***triptamina*** (p. 384); degradarea bacteriană mai avansată duce la *scatol,* la *indol* și, în sfîrșit, la ***indoxil.*** Indoxilul, produs în organismul animal, este detoxicat sub formă de ester cu acid **sulfuric** (p. 385 și 622).

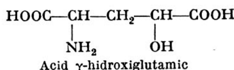
Amino-acizi naturali mai puțin răspîndiți. Grație perfecționării metodelor de **izolare,** în special a cromatografiei pe hîrtie, au fost descoperiți un număr mare de amino-acizi, **ce nu** sînt componente normale ale proteinelor, ci apar numai în anumite materiale vegetale și **în** unele microorganisme.

Acidul β-*aminobutiric* a fost identificat în urina multor oameni. *Acidul* γ-*aminobutiric* liber este relativ mult răspîndit în natură și a fost găsit și combinat sub forma unei **proteine,** în mazăre.

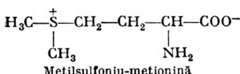
Printre amino-acizii dicarboxilici minori găsiți în natură se numără: *acidul* γ-*metilenglutamic* și γ-*metilenglutamina,* izolați din alunele de pămînt *(Arachis hypogaea). Acidul* γ-*metilglutamic,* precum și derivatul său hidroxilat în poziția γ au fost identificați în diferite **specii** de ferigi.

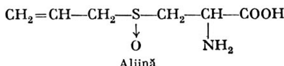
L-*Homoserina* este un precursor al metioninei în biosinteza acesteia în organismele vii. Este mult răspîndită în vegetale, de exemplu în mazăre. *Acidul γ-hidroxiglutamic* a fost obținut dintr-o proteină izolată din *Phlox decusata* și *Linaria vulgaris*.

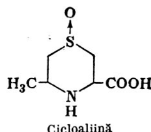

L-Homoserină


Acid γ-hidroxiglutamic

Metilsulfoniu-metionina apare în multe plante și este un agent de metilare biologică mai puternic decît metionina („metionină activă"):


Metilsulfoniu-metionină


Aliină

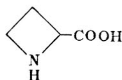

Cicloaliină

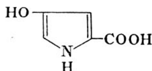
Aliina, componenta nemirositoare, conținînd sulf, a usturoiului *(Allium sativum)* poate fi izolată din acesta prin extragere cu metanol, la temperatură joasă. S-a putut astfel stabili că aliina este sulfoxidul S-alilcisteinei. La tăierea usturoiului se pune în libertate, sub acțiunea unei enzime, *aliinaza*, uleiul de usturoi, care își datorește mirosul caracteristic disulfurii de alil și alilmercaptanului, ce iau naștere din aliină (A. Stoll, 1948).

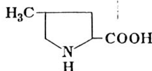
Din ceapă a fost izolată *cicloaliina*, cu formula de mai sus.

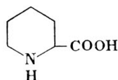
Acidul α,β-diaminopropionic se formează la hidroliza acidă a antibioticului *viomicina* (din *Streptomyces puniceum*), *acidul α,γ-diaminobutiric* se formează în mod similar din antibioticul *polimixina*, iar *β-lisina*, un izomer al lisinei obișnuite, a fost izolat din hidrolizatele mai multor antibiotice, ca *streptotricina*, *streptolina*, *viomicina* și altele.

Au fost de asemenea găsiți în natură diferiți α-amino-acizi heterociclici de exemplu: *acidul azetidin-2-carboxilic* în coada cocoșului *(Polygonatum officinale)* și în mărgăritărel *(Convallaria majalis)*, *oximinalina* la hidroliza *pectazei*, o enzimă din mucegaiurile obișnuite *(Penicillium, Aspergillus)*, 4-*metilprolina* în mere, *acidul pipecolinic* (p. 699) în trifoi și în fasole verde etc.

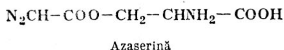

Acid azetidin-2-carboxilic

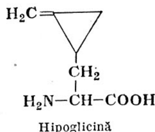

Oximinalină


4-Metilprolină


Acid pipecolinic

Structură neobișnuită au două antibiotice derivînd din amino-acizi simpli: *azaserina*, un diazo-derivat alifatic, izolată din culturile mai multor specii de streptomices și din *Lathyrus odorata*, și *cicloserina* din *Streptomices orchidaceus*, un derivat de dihidroizoxazol (v. p. 634).


Azaserină


Hipoglicină

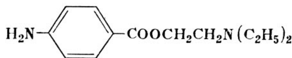
Structură neobișnuită are, de asemenea, *hipoglicina* (β-metilenciclopropil-L-alanina), izolată din *Blighia sapida*. Compusul acesta produce hipoglicemie și inhibă sinteza glicogenului și oxidarea acizilor grași înorganismul animal avînd, prin urmare, o acțiune analoagă hormonului insulina.

Amino-acizii menționați mai sus au, întocmai ca și amino-acizii din proteinele naturale, configurație L la atomul de carbon C_α. Cu atît mai surprinzător este faptul că la hidroliza mai multor antibiotice peptidice, produse de microorganisme *(Lactobacillus, Bacillus polymixa, B. aerosporus, B. brevis, B. subtilis* etc.) au fost izolați, pe lîngă amino-acizi normali, și amino-acizi din seria D, de ex. D-alanină, D-fenilalanină, D-valină, D-leucină, acid D-glutamic, acid D-asparagic și D-ornitină (v. mai departe).

Amino-acizi aromatici. *Acidul antranilic, acidul o-aminobenzoic*, p.t. 145°, se obține cel mai ușor din monoamida acidului ftalic, prin degradare Hofmann. Se formează și prin piroliza indigoului și a servit la o sinteză a acestuia (v. acolo). *Esterul metilic al acidului antranilic* este o componentă a uleiului de flori de iasomie, de portocal și de tuberoză. Preparat sintetic, servește în parfumerie. *Esterul metilic al acidului* N-*metilantranilic* este o componentă a uleiului de mandarine.

Acidul m-aminobenzoic, p.t. 173°, se prepară ușor prin nitrarea acidului benzoic și reducerea acidului *m*-nitrobenzoic obținut.

Acidul p-aminobenzoic, p.t. 187°, se prepară din *p*-nitrotoluen, prin oxidare la acid *p*-nitrobenzoic, urmată de reducere. De asemenea se poate obține prin oxidarea N-acetil-*p*-toluidinei, urmată de hidroliza grupei acetil. Esterul etilic al acidului *p*-aminobenzoic, *anestezina*, este un anestezic local, liposolubil. Un anestezic hidrosolubil de mare însemnătate practică și care a înlocuit, în mare măsură, alcaloidul natural cocaina, fiind mai puțin toxic decît acesta, este esterul acidului *p*-aminobenzoic cu dietilamino-etanolul; acesta este folosit (ca sare cu acidul clorhidric) sub numele de *novocaină* sau *procaină*:

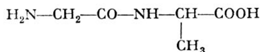


Novocaină (baza liberă)

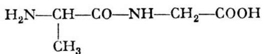
Acidul *p*-aminobenzoic este identic cu vitamina H′, necesară vieții microorganismelor (v. „Sulfanil-amide cu acțiune antimicrobiană"); este o componentă a *acidului folic* (v. acolo).

Peptide

Se numesc *peptide* combinațiile cu structură amidică rezultate din două sau mai multe molecule de amino-acizi, prin eliminare de apă, de exemplu:



Glicil-alanină



Alanil-glicină

Se disting, întocmai ca în clasa hidraţilor de carbon, *dipeptide*, *tripeptide* etc. (numite şi *oligopeptide*). Se consideră, în mod convenţional, *polipeptide* compuşii cu greutate moleculară mai mică de 10 000 şi *proteine* cei cu greutate moleculară mai mare.

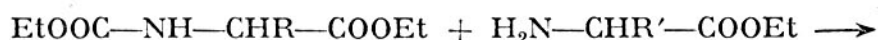
Numele de peptide se trage de la *peptone*, fragmente ce se formează la hidroliza parţială a proteinelor naturale, recunoscute mai tîrziu ca peptide. Cunoaşterea peptidelor are importanţă pentru stabilirea structurii proteinelor. De asemenea se găsesc în natură multe peptide de mare importanţă fiziologică.

Sinteze de peptide. Primele sinteze de peptide au fost realizate de E. Fischer (1901—1905), în scopul confirmării structurii poliamidice propusă de el pentru aceşti compuşi şi pentru proteine. Peptidele sintetice au servit apoi ca modele simple pentru studiul conformaţiei catenelor proteinelor (v. p. 422). În sfîrşit, obţinerea prin sinteză a unor polipeptide identice celor existente în natură a condus la o mare dezvoltare a acestui domeniu, constituind în acelaşi timp una din cele mai spectaculoase realizări ale chimiei de sinteză.

Sinteza unei peptide începe, în principiu, prin acilarea grupei NH_2 a unui amino-acid, cu grupa COOH a altui amino-acid. La dipeptida rezultată se ataşează, în acelaşi mod, un al treilea amino-acid şi aşa mai departe, construindu-se pas cu pas peptida cu numărul dorit de resturi de amino-acizi şi în succesiunea urmărită. O asemenea sinteză ridică unele probleme, ca de exemplu: protejarea grupei NH_2 (care nu trebuie să ia parte la reacţie) cu grupe protectoare a căror eliminare finală să nu distrugă şi legătura peptidică; transformarea grupei COOH într-un derivat funcţional potrivit pentru acilare; evitarea reacţiilor prin care se produc racemizări ale amino-acizilor optic activi.

1. *Primele metode sintetice.* O sinteză posibilă constă în protejarea grupei amino, a unui amino-acid, prin acilare cu cloroformiat de etil, esterificare şi condensare cu o moleculă de ester al unui amino-acid ($Et = C_2H_5$) (E. Fischer, 1901):

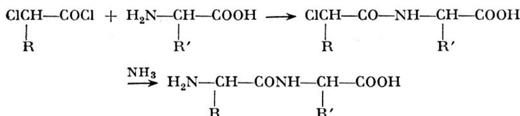






La încercarea de a îndepărta grupa N-carbetoxil, prin hidroliză, se rupe însă, de obicei, şi legătura peptidică, aşa că nu se poate obţine dipeptida.

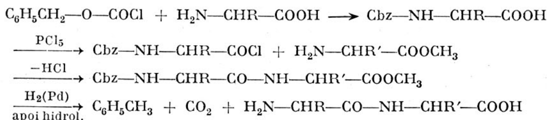
O altă metodă veche constă în acilarea unui amino-acid cu clorura unui acid α-halogenat. Prin tratarea produsului obţinut cu amoniac se obţine o dipeptidă (E. Fischer, 1903):



Prin această metodă E. Fischer şi elevii săi au sintetizat o polipeptidă compusă din 18 resturi de amino-acizi: leucil-triglicil-leucil-triglicil-leucil-octaglicil-glicina.

Metodele acestea clasice au aplicaţii restrînse, fiindcă nu pot fi preparate decît clorurile acide ale amino-acizilor simpli (de fapt se pot obţine numai clorurile monoamino-acizilor monocarboxilici) şi fiindcă acizii α-halogenaţi sau derivaţii lor folosiţi în sinteze suferă uşor racemizare.

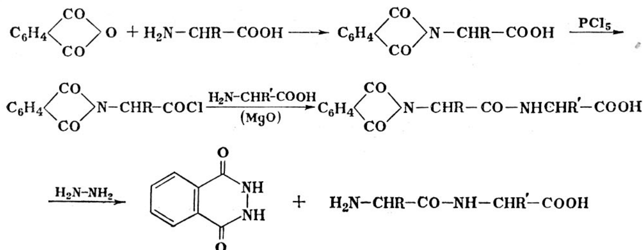
2. *Protejarea grupei* NH_2 *prin carbobenzoxilare* (M. Bergmann, L. Zervas, 1932) constă în acilarea amino-acidului cu cloroformiat de benzil (preparat din alcool benzilic şi fosgen); produsul astfel obţinut se transformă apoi în clorura acidă, în azidă sau în alt derivat capabil să reacţioneze cu grupa NH_2 din esterul unui amino-acid. Noutatea rezidă în aceea că eliminarea grupei protectoare se poate face prin hidrogenare catalitică în prezenţă de paladiu ($Cbz = C_6H_5CH_2OCO$):



Protejarea grupei NH_2 permite, pe de o parte, obţinerea clorurii acide, pe de altă parte împiedică reacţia dintre clorura acidă şi gruparea NH_2 din acelaşi amino-acid.

Cînd hidrogenarea catalitică nu este aplicabilă (de ex. otrăvirea catalizatorului în cazul tioamino-acizilor), eliminarea grupei carbobenzoxi se efectuează cu sodiu metalic în amoniac lichid. O hidroliză „menajată", des folosită, constă în tratarea cu o soluţie de acid bromhidric în acid acetic (timp scurt de reacţie şi temperatură scăzută). Pe calea aceasta au fost preparate numeroase peptide optic active.

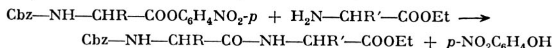
3. *Protejarea grupei* NH_2 *prin ftalilare* (Sheehan, 1949) se bazează pe observaţia (Manske, 1926) că grupa ftalil se elimină foarte uşor prin tratare cu hidrat de hidrazină. Prin aceasta restul ftalil trece în ftalhidrazidă:



Ca şi metoda carbobenzoxilării, metoda aceasta nu provoacă racemizarea amino-acizilor.

4. *„Activarea" grupei COOH*. Grupa COOH a amino-acidului folosit ca agent de acilare se transformă într-un derivat funcţional (protejînd în prealabil grupa NH_2), capabil să reacţioneze, în condiţii cît mai blînde, cu grupa NH_2 a altui amino-acid.

Clorurile acide ale amino-acizilor care conţin şi alte grupe funcţionale în moleculă sînt greu de obţinut. Utilizarea esterilor obişnuiţi (metilic, etilic) este limitată de reactivitatea redusă a acestora. Se foloseşte mult esterul *p*-nitrofenilic, în care substituentul puternic atrăgător de electroni favorizează atacul nucleofil al grupei NH_2 (şi deci formarea amidei). Reacţia are loc chiar la temperatura camerei, iar *p*-nitrofenolul format poate fi uşor îndepărtat (M. Bodanszky şi V. du Vigneaud, 1959):

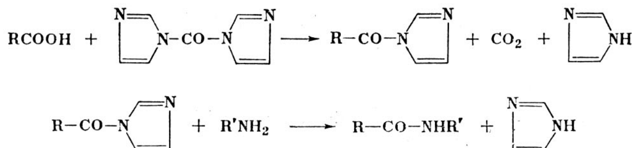


Esterul *p*-nitrofenilic („ester activat") se poate obţine prin tratarea amino-acidului (protejat) cu *p*-nitrofenol, în prezenţa diciclohexil-carbodiimidei (v. mai departe). Alte exemple de esteri activaţi sînt esterii tiofenilic ($-COSC_6H_5$) sau cianmetilic ($-COOCH_2CN$).

Anhidridele mixte au fost mult studiate. Pornind de la faptul că în multe sinteze biologice apar ca intermediari esteri ai acidului fosforic, au fost preparate, pe diferite căi, anhidride mixte ale amino-acizilor cu acid fosforic (Chantrenne, 1949; Sheehan, 1950). S-au folosit de asemenea anhidride mixte cu acid sulfuric (Kenner, 1951) sau chiar cu acizi organici (T. Wieland, 1950; J. R. Vaughan, 1954). Metoda aceasta nu este întotdeauna practică, deoarece, din competiţia celor două resturi acil, se formează, alături de peptidă, şi un acil-derivat nedorit.

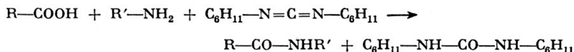
Azidele amino-acizilor ($R-CON_3$) sînt interesante prin faptul că evită reacţiile de racemizare, dar prepararea lor este laborioasă şi produc şi reacţii secundare.

N,N'-*Carbonil-diimidazolul* (sau tionil-diimidazolul), obţinut din imidazol şi fosgen (respectiv $SOCl_2$), reacţionează cu grupa carboxil din amino-acizi sau peptide protejate la grupa NH_2, dînd N-acil-imidazol, o amidă reactivă. Adăugarea unei amine sau unui amino-acid duce la o amidă sau o peptidă (T. Wieland, 1953; Staab, 1957; Paul şi Anderson, 1958; Kappler şi Schwyzer, 1960):

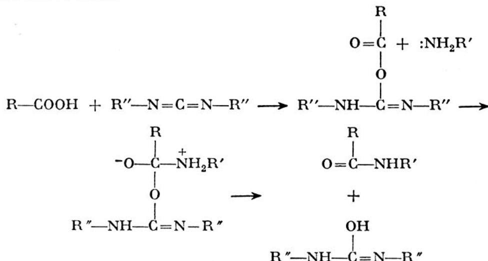


Se lucrează în tetrahidrofuran sau dimetilformamidă, la temperatura camerei. Metoda are aplicaţii sintetice generale: înlocuind aminele cu alcooli se obţin esteri.

5. *Sinteze de peptide prin carbodiimidă.* La tratarea unui acid carboxilic (amino-acid sau peptidă cu grupa NH_2 protejată; notat mai jos R—COOH) cu o amină primară (sau un amino-acid), în prezenţa diciclohexil-cianamidei simetrice (diciclohexilcarbodiimidă, DCC), se formează o amidă (sau peptidă) şi diciclohexil-uree (Sheehan, 1955):

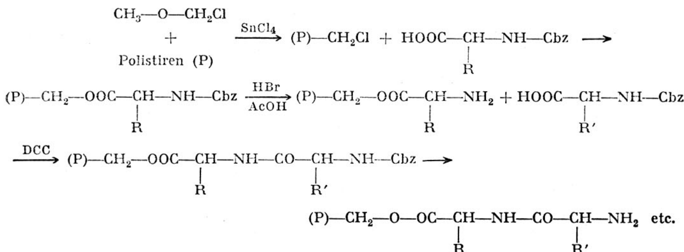


Intermediar are loc adiţia carboxilului la carbodiimidă, urmată de atacul nucleofil al aminei asupra esterului format:



Activarea grupei carboxil şi acilarea grupei NH_2 se fac într-o singură etapă, fără izolarea intermediarului activat.

6. *Sinteza peptidelor în fază solidă.* O metodă ingenioasă constă în a lega de primul amino-acid al catenei polipeptidice, a cărei sinteză se urmăreşte, un polimer solid (P), de exemplu polistiren, clorometilat în prealabil (la inelul benzenic). Se continuă apoi lungirea catenei cu cîte un amino-acid, folosind de exemplu metoda carbodiimidei, iar la sfîrşit se îndepărtează polimerul inert prin tratare cu HBr în acid trifluoracetic (R. B. Merrifield, 1963):



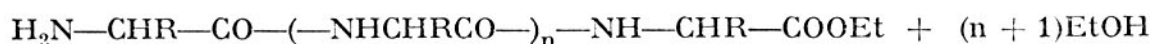
Avantajul metodei constă în faptul că peptida intermediară atașată de polimer este insolubilă și poate fi ușor izolată prin simplă filtrare și spălare. Se evită izolarea și purificarea (operații foarte laborioase și cu randamente mici), după adăugarea fiecărui amino-acid, care intervin în metodele precedente.

Pe această cale a fost sintetizată insulina (51 amino-acizi) într-un timp foarte scurt (A. Marglin și Merrifield, 1966), spre deosebire de sintezele anterioare (v. p. 421), care reprezintă efortul multor luni sau chiar ani de muncă a unor echipe de cercetători. Hormonii hipofizari (p. 432) au devenit de asemenea mai ușor accesibili prin această metodă.

7. *Sinteze de poliamino-acizi* (polipeptide formate dintr-un singur amino-acid). *a.* Esterii α-amino-acizilor suferă policondensare cînd sînt păstrați mai multă vreme, la temperatura camerei, transformîndu-se în polipeptide (alături de dicetopiperazine):

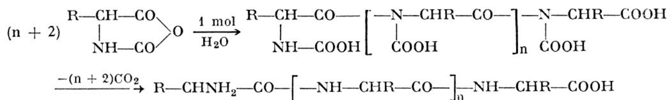


$$(n + 2)\ H_2N\text{—}CHR\text{—}COOEt \longrightarrow$$



$$H_2N\text{—}CHR\text{—}CO\text{—}(\text{—}NHCHRCO\text{—})_n\text{—}NH\text{—}CHR\text{—}COOEt + (n+1)EtOH$$

b. Anhidro-N-carboxi-amino-acizii („anhidridele lui Leuchs", p. 373) se policondensează, sub acțiunea unor urme de apă, eliminînd bioxid de carbon (Leuchs, 1908; Woodward și Schramm, 1947):



Polipeptidele de acest fel, formate dintr-un singur amino-acid, ca poliglicina, au fost de mare folos în cercetările privind structurile complexe ale proteinelor.

Proprietăți. Cele mai multe peptide sînt ușor solubile în apă, chiar cele compuse din amino-acizi greu solubili; în alcool absolut, peptidele sînt insolubile. Cu acizii și cu bazele formează săruri solubile, întocmai ca amino-acizii.

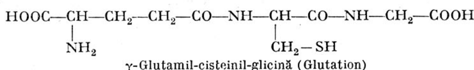
Peptidele arată unele proprietăți ale proteinelor. Cele compuse din mai mult de trei sau patru amino-acizi dau reacția biuretică. Unele dintre ele se precipită din soluție, prin adăugare de electroliți, și se redizolvă după îndepărtarea lor.

Peptidele se hidrolizează, prin încălzire cu acizi, întocmai ca proteinele, trecînd în amino-acizi. Deosebit de interesant este însă faptul că peptidele compuse din amino-acizii optic activi naturali pot fi hidrolizate și cu ajutorul enzimelor proteolitice (peptidaze). Proteinele au însă și proprietăți care lipsesc peptidelor, după cum se va arăta mai departe.

Peptide din proteine. Unele peptide apar ca produși intermediari la hidroliza proteinelor cu acizi sau cu enzime (E. Fischer și E. Abderhalden), de ex.: glicil-L-alanina, glicil-L-tirosina și L-alanil-glicina din fibroina mătăsii;

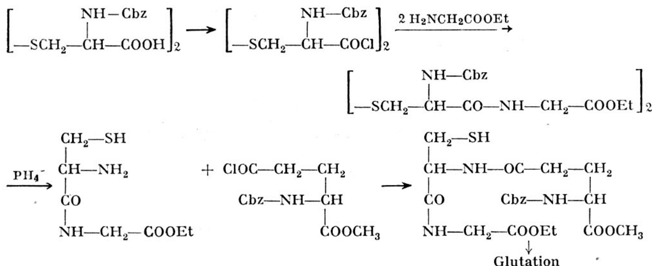
glicil-L-leucina și L-alanil-L-leucina din elastină, apoi L-prolil-L-fenilalanina din gliadină. Izolarea peptidelor de acest fel servește la stabilirea structurii proteinelor din care provin (v. un exemplu la insulină).

Peptide naturale. 1. *Glutationul*, *γ-glutamil-cisteinil-glicina*, este o tripeptidă mult răspîndită în toate țesuturile animale și vegetale și izolată întîi din drojdie (F. G. Hopkins, E. C. Kendall, 1930).



γ-Glutamil-cisteinil-glicină (Glutation)

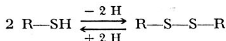
Din această formulă se vede că glutationul conține o legătură peptidică anormală. O sinteză a glutationului a fost efectuată pornindu-se dela N-carbobenzoxi-cistină, care a fost transformată în clorură acidă și condensată cu esterul glicocolului. Grupa carbobenzoxi a fost apoi eliminată prin reducere cu iodură de fosfoniu (hidrogenarea catalitică nefiind aplicabilă din cauza prezenței sulfului). Cisteinil-glicina astfel obținută a fost condensată cu clorura de γ-glutamil, protejată la grupele funcționale (Harington, 1935):



Cisteinil-glicină

Grupa carbobenzoxi se elimină ușor cu sodiu metalic în amoniac lichid (du Vigneaud, 1936).

Glutationul trece ușor prin oxidare într-o disulfură, care la rîndul ei poate fi redusă:



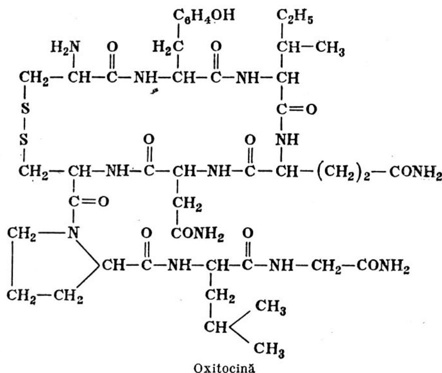
$$2\ R\text{—}SH \underset{+2\,H}{\overset{-2\,H}{\rightleftharpoons}} R\text{—}S\text{—}S\text{—}R$$

Datorită acestor reacții, glutationul joacă un rol în reacții de oxido-reducere din celule.

Se găsesc multe peptide în organismele vii. În extractul de drojdie a fost dovedită prezența a vreo 40 de peptide, iar din cristalinul ochiului de vițel au fost izolate două peptide, *acidul oftalmic* (γ-L-glutamil-L-α-aminobutiril-glicina) și *acidul noroftalmic* (γ-L-glutamil-L-alanil-glicina).

2. *Oxitocina și vasopresina.* Extractul obținut din lobul posterior al glandei hipofize produce contracția uterului și creșterea tensiunii arteriale prin inhibarea diurezei. Aceste două efecte fiziologice sînt produse de *oxitocină* și *vasopresină*, doi hormoni care au fost izolați în stare pură prin metoda extracției în contracurent după Craig (1949).

Greutatea moleculară a oxitocinei este 1007. Prin hidroliză se obține cîte un mol din următorii amino-acizi, toți din seria L: cistină, tirosină, izoleucină, glutamină, asparagină, prolină, leucină și glicocol. Oxitocina este o nonapeptidă (dacă se socotesc în locul cistinei două resturi de cisteină). Prin degradarea oxitocinei la peptide mai simple, s-a determinat modul de legare al acestor amino-acizi în moleculă: ei formează o catenă peptidică unică, avînd un rest de cisteină la o margine și un rest de glicocol la cealaltă. Grupele SH din cele două resturi de cisteină sînt unite într-o legătură S—S, ce se poate rupe (prin reducere) și reface (prin oxidare la aer), fără pierderea activității fiziologice. Cele trei grupe carboxil din moleculă sînt amidificate ca $CONH_2$ (H. Tuppy; du Vigneaud, 1955).



Oxitocină

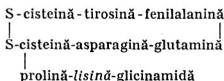
Oxitocina a fost sintetizată prin condensarea următoarelor două peptide, una protejată la grupa NH_2 marginală prin *p*-toluen-sulfonare, cealaltă la atomul de sulf al cisteinei prin benzilare ($Bz = C_6H_5CH_2$; $Tos = p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2$):

Tos-NH-L-izoleucil-L-glutaminil-L-asparagină + BzS-L-cisteinil-L-prolil-L-leucil-L-glicinamidă

Heptapeptida, obținută după îndepărtarea grupei tosil, a fost apoi condensată cu N-carbobenzoxi-S-benzil-cisteinil-tirosină. Din produsul obținut, grupele protectoare (carbobenzoxi și benzil) au fost îndepărtate cu sodiu în amoniac lichid, obținîndu-se o nonapeptidă în care ciclizarea a fost realizată prin oxidarea celor două grupe SH cu aer. Aceasta a fost prima sinteză reali-

zată în laborator a unui compus cu structură proteică, fiziologic activ (du Vigneaud, 1954). Oxitocină sintetică, obținută prin metode similare celei de mai sus, se folosește actualmente în terapie, fiind mai ușor de obținut decît cea naturală.

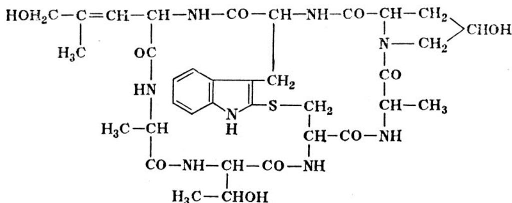
Vasopresina din hipofiza de porc, obținută de asemenea prin sinteză, are structura de mai jos și diferă deci de oxitocină prin înlocuirea restului de izoleucină din inel cu un rest de fenilalanină și a restului de leucină din catena laterală cu lisină. Vasopresina din bovine conține arginină în locul lisinei.



Vasopresină de porc

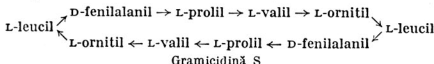
Despre hormonii hipofizari cu molecule mai mari, v. și p. 432. Un hormon polipeptidic, de mare importanță fiziologică, insulina, va fi descris în alt loc (p. 421 și 433).

3. *Ciclopeptide.* Numeroase bacterii produc antibiotice cu structura unor oligopeptide ciclice (grupa COOH de la o margine, amidificată cu grupa NH_2 de la cealaltă margine a moleculei). Printre acestea se numără: *gramicidinele* și *tirocidinele* (produse de *Bacillus brevis*), *polimixinele* (*B. polimixa*), *aerosporinele* (*B. aerosporus*) și *bacitracinele* (*B. licheniformis*).



Faloidină

Amanitina și *faloidina*, principiile toxice din ciuperca *Amanita phalloides*, sînt de asemenea ciclopeptide. Se redau aici structurile faloidinei (T. Wieland, 1955) și a gramicidinei S (G. F. Grauze, 1942).

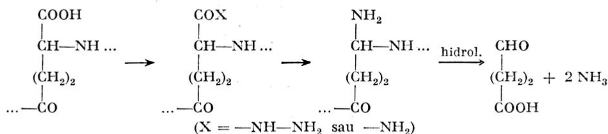


Gramicidină S

Molecula gramicidinei S este compusă din două jumătăți simetrice, ceea ce îndreptățește ipoteza că ea se formează prin împreunarea „cap la coadă" a două pentapeptide.

Caracteristic pentru toate antibioticele din această clasă este prezența în moleculă a cel puțin unui rest de D-amino-acid, cel mai frecvent D-fenilalanină. Bacitracina conține, în afară de acest D-amino-acid, și acidul D-asparagic, acidul D-glutamic și D-ornitina.

4. O *polipeptidă* produsă de *Bacillus anthracis* (gr. mol 45 000) și de bacteriile saprofite din grupa *Bacillus subtilis* (gr. mol. 6500), este responsabilă pentru marea virulență a acestor bacterii. Această polipeptidă puternic acidă dă prin hidroliză numai acid D-glutamic. Resturile de acid glutamic sînt unite prin legături anormale, γ-peptidice, după cum s-a stabilit prin transformarea esterului metilic al polipeptidei în hidrazidă, în azidă și degradarea Curtius a acesteia sau prin transformarea polipeptidei în amidă și degradare Hofmann (V. Bruckner; 1937—1955):



În aceste reacții se obține, ca unic produs, semialdehida succinică (dacă legătura ar fi α-peptidică, s-ar obține acidul α,γ-diaminobutiric).

Proteine

Se numesc *proteine* produșii naturali cu structură macromoleculară care se transformă prin hidroliză în α-amino-acizi. Proteinele sînt componente esențiale, alături de apă, săruri anorganice, lipide, hidrați de carbon, acizi nucleici, vitamine, enzime etc., ale materialelor lichide și gelificate din celule, în care se petrec interacțiunile chimice și fizice intense cuprinse sub denumirea de viață.

Proteinele se deosebesc de celelalte componente ale celulelor prin proprietăți unice, neîntîlnite în alte clase de combinații. De proteine depind multe funcțiuni importante ale organismelor vii. Sînt proteine unele substanțe cu puternică activitate biologică ale celulelor ca: *enzimele*, catalizatorii nenumăratelor reacții din organismele vii, *pigmenții respiratori*, mulți *hormoni* și *anticorpii*. Substanța contractilă din fibrele musculare, din cilii și din flagelele organismelor inferioare, care posedă proprietatea remarcabilă de a transforma energia chimică în energie mecanică, este de asemenea o proteină.

Proteinele care asigură aceste funcțiuni și altele se bucură de o proprietate neîntîlnită la alte combinații, *specificitatea*. Proteinele diferitelor specii animale și vegetale sînt tipice pentru aceste specii și se deosebesc de proteinele altor specii, în timp ce de exemplu amidonul, glicogenul și grăsimile nu diferă decît prea puțin de la o specie la alta. Uneori se observă deosebiri chiar între proteinele indivizilor aceleiași specii. În consecință, numărul proteinelor ce se întîlnesc în natură este extrem de mare.

Se disting pe bază de solubilitate două clase de proteine, *proteine insolubile* și *proteine solubile*. Cele dintîi, numite *proteine fibroase* (*scleroproteine*), se găsesc în organismul animal în stare solidă și au funcțiunea de a conferi țesuturilor rezistență mecanică (proteine de schelet) sau protecție împotriva agenților exteriori. Vom menționa *keratina* din păr, unghii, copite, epidermă,

colagenul din piele, oase și tendoane, *miosina* din mușchi și *fibroina* din mătase. În vegetale nu se găsesc proteine fibroase; funcțiunea lor este îndeplinită în plante de celuloză. Proteinele fibroase se dizolvă numai în acizi și baze concentrate, la cald (una dintre ele, colagenul, chiar în apă la fierbere), dar această dizolvare este însoțită de o degradare a macromoleculelor; din soluțiile obținute nu se mai regenerează proteina inițială.

Proteinele solubile sau *globulare* apar în celule în stare dizolvată sau sub formă de geluri hidratate. *Albuminele* sînt solubile în apă și în soluții diluate de electroliți (acizi, baze și săruri); *globulinele* sînt solubile numai în soluții de electroliți. Din categoria aceasta fac parte toate proteinele cu proprietăți fiziologice specifice: *proteinele din serul sanguin*, *enzimele*, *hormonii proteici*, *anticorpii* și *toxinele*.

O categorie importantă de proteine sînt *proteidele* sau *proteinele conjugate*, combinații ale unei proteine cu o componentă neproteică.

Izolare și purificare. Proteinele insolubile pot fi ușor separate de compușii care le însoțesc în organismele animale, grăsimi, hidrați de carbon sau proteine solubile, așa că izolarea lor nu prezintă dificultăți. Din cauza insolubilității lor ele nu pot fi însă purificate prin procedeele descrise mai departe, care toate recurg la dizolvare. De aceea este uneori greu de stabilit dacă proteinele insolubile sînt compuși unitari sau amestecuri de mai multe proteine asemănătoare.

Proteinele solubile suferă ușor la încălzire, sau sub acțiunea acizilor, a bazelor, a dizolvanților organici și a altor compuși chimici, o transformare numită *denaturare* (p. 426), prin care se pierde de obicei activitatea biologică specifică. Aceasta trebuie evitată în cursul operațiilor de izolare și purificare.

Proteina se extrage, de obicei, din materialele biologice în care se găsește, cu o soluție salină, mai rar cu dizolvanți organici ca glicerină sau acetonă, diluate cu apă. Soluțiile acestea conțin și substanțe neproteice; îndepărtarea acestora se face cu ajutorul *dializei* prin membrane permeabile pentru aceste substanțe, dar impermeabile pentru proteine (de obicei saci de celofan, conținînd soluția de proteină, suspendați în apă curentă sau distilată). Proteinele insolubile în apă distilată se precipită la sfîrșitul dializei. Îndepărtarea ionilor străini, în această operație, poate fi accelerată prin suprapunerea unei electrolize, într-un dispozitiv special *(electrodializă)*.

Metoda obișnuită pentru obținerea proteinelor din soluțiile purificate prin dializă constă în precipitare cu săruri neutre, sulfat de amoniu sau sulfat de sodiu, în stare solidă sau în soluție saturată (după ce mai întîi se aduce *pH*-ul soluției la punctul izoelectric al proteinei). După un alt procedeu, precipitarea proteinei se efectuează cu etanol.

În ultimul timp, pentru separarea amestecurilor de proteine se folosesc metode cromatografice (v. și p. 409). Ca material adsorbant se utilizează dextran sau celuloze modificate prin fixarea pe catena polizaharidică a unor resturi acide (carboximetil, $—CH_2—COOH$) sau bazice (dietilamino-etil, $(C_2H_5)_2N—CH_2—CH_2—$), care rețin proteinele cu caracter bazic, respectiv acid. Pentru separarea proteinelor de diferite greutăți moleculare se folosesc site moleculare obținute prin tratarea dextranului cu epiclorhidrină.

Dacă se lasă să se evapore încet soluția unei proteine, conținînd un electrolit într-o concentrație inițială insuficientă pentru precipitarea ei, se obține, în multe cazuri, proteina în stare *cristalizată*. Se pot utiliza și alte mijloace pentru a precipita proteina din soluție, cel mai bine prin adăugare de etanol sau de acetonă.

Obținerea unei proteine în stare cristalizată nu dovedește neapărat omogenitatea ei. S-a dovedit, prin metoda electroforezei, că unele proteine (de ex. albumina din ou, albumina din ser, toxina din semințele de ricin), deși formează cristale unitare, sînt amestecuri de două sau mai multe proteine mult asemănătoare. Acest fapt complică firește mult studiul proteinelor.

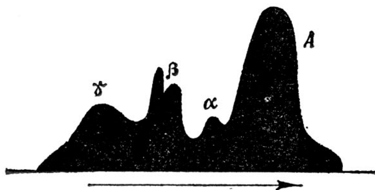


Fig. 22. Diagramă de electroforeză a serului sanguin.

O mare importanță pentru stabilirea purității unei proteine a dobîndit, în timpul din urmă, *electroforeza*. Proteinele, ca și amino-acizii (v. acolo), migrează spre anod în soluție bazică și spre catod în soluție acidă. Viteza cu care are loc migrarea unei proteine depinde de numărul mai mare sau mai mic de sarcini pozitive, în raport cu numărul sarcinilor negative din macromoleculă, precum și forma acesteia; în consecință, viteza de migrare, la un anumit *pH*, este o proprietate caracteristică a fiecărei proteine. După metoda lui A. Tiselius (1937), soluția proteinei se introduce în partea inferioară a unui tub în formă de U și peste ea se toarnă, în ambele brațe ale tubului, o soluție tampon, în care se cufundă electrozii. Migrarea proteinei se observă prin diferența de indice de refracție ce se produce la suprafața dintre soluția proteinei și soluția tampon și ea se poate înregistra pe plăci fotografice. Pe diagrama de electroforeză astfel obținută, fiecare componentă dă naștere unui vîrf, suprafața de sub fiecare vîrf fiind o măsură pentru concentrația componentei respective. Figura 22 reprezintă diagrama de electroforeză a serului sanguin la *pH* 7,35, unde toate proteinele sînt conținute ca anioni și migrează, în consecință, spre anod (în sensul săgeții). Albumina (A), cu *pH* 4,6, migrează mai repede decît cele trei globuline (α, β și γ) ale căror puncte izoelectrice sînt situate între *pH* 5 și 6.

Metoda electroforezei se utilizează și preparativ pentru a separa fracțiuni pure de proteine, firește în aparate de dimensiuni mai mari.

Un alt criteriu pentru stabilirea omogenității proteinelor se bazează pe *metoda ultracentrifugării*, care de asemenea a fost utilizată și preparativ.

Compoziția proteinelor. *a.* Analiza elementară nu contribuie decît puțin la caracterizarea proteinelor, fiindcă deosebirile de compoziție între proteine sînt mici. Toate proteinele conțin elementele: C, H, O, N și S; în unele proteine se mai găsesc, în cantități mici: P, Fe, Cu, I, Cl și Br. Conținutul procentual al elementelor principale este: C 50—52%, H 6,8—7,7%, S 0,5—2,0% și N 15—18% în cele mai multe proteine însă 16—17%.

b. Prin *hidroliză*, proteinele se transformă în amino-acizi. Cunoașterea amino-acizilor care compun o proteină este prima operație în cercetările de structură. Hidroliza proteinelor se poate efectua cu acizi, cu baze sau cu enzime.

Hidroliza acidă se efectuează prin fierbere îndelungată (12—48 ore) cu acid clorhidric de 20% sau mai bine cu acid formic conținînd HCl (2 ore). Majoritatea amino-acizilor rezistă la acest tratament, numai triptofanul este

transformat într-o masă amorfă, neagră, numită humină. Hidroliza cu hidroxizi alcalini sau cu hidroxid de bariu are loc într-un timp mai scurt, iar triptofanul este menajat. Unii amino-acizi suferă însă racemizare, alții sînt desaminați; arginina este transformată în ornitină și uree, iar cisteina și cistina sînt descompuse.

c. Prin hidroliză se obține un amestec care poate să conțină pînă la circa 20 α-amino-acizi (v. lista lor p. 354). Se formează de asemenea amoniac prin hidroliza grupelor $CONH_2$ ale asparaginei și glutaminei.

Separarea cantitativă a amino-acizilor. Cel mai vechi procedeu, după Emil Fischer (1901), constă în esterificarea amino-acizilor cu metanol și distilarea fracționată a esterilor. Rezultatele sînt departe de a fi cantitative căci, în cel mai bun caz, amino-acizii dozați nu însumează decît 60—70% din azotul total conținut în proteină.

În timpul din urmă au fost găsite metode exacte pentru separarea amino-acizilor, printre care metoda cromatografică este deosebit de practică.

Metoda cromatografică. Metoda cromatografică obișnuită, descoperită de botanistul rus M. Țvet (1906), utilizează, după cum se știe, coloane de pulberi adsorbante (cărbune activ, oxid de aluminiu etc. în tuburi de sticlă); prin acestea se scurge încet soluția substanțelor a căror separare se urmărește. Diferitele substanțe se adsorb în regiuni distincte ale coloanei. Aceste regiuni pot fi încă și mai mult distanțate prin spălarea coloanei cu un alt dizolvant (*„developarea cromatogramei“*). Se desorb („se eluează“) apoi succesiv substanțele adsorbite, prin tratare cu dizolvanți potriviți.

O dezvoltare remarcabilă a metodei cromatografice constă în folosirea ca material adsorbant a unor *schimbători de ioni* cationici, cum sînt rășinile de polistiren sulfonat (Dowex 50) și altele. Eluarea se efectuează cu soluții tampon cu *pH* crescînd progresiv. Se obține astfel o curbă continuă în care fiecare amino-acid apare ca un vîrf (fig. 23). Pentru o analiză sînt necesare 3—6 mg proteină, metoda fiind practic cantitativă (S. Moore și W. Stein, 1951). Se utilizează și aparate automate pentru efectuarea acestei analize.

Metoda *cromatografiei de repartiție* (Martin și Synge, 1941) folosește în locul adsorbantului o pulbere inertă (silice precipitată sau amidon) care servește numai ca suport pentru o fază lichidă, în cazul de față apă, în care este dizolvat amestecul de amino-acizi. Prin coloană curge un alt lichid nemiscibil sau parțial miscibil cu primul. Amino-acizii din amestec sînt extrași cu viteze diferite de acest dizolvant și astfel separați unii de alții. Conținutul în amino-acizi în diferitele fracțiuni ale soluției se determină cu ninhidrină. Pe calea aceasta au putut fi determinați 99% în greutate din amino-acizii rezultați la hidroliza albuminei din ser de bou, din lactoglobulină și din alte proteine, ca suport servind o coloană de amidon și ca eluant un amestec de *n*-butanol și acid clorhidric (Moore și Stein, 1949). Analiza se poate efectua cu 2 mg de proteină.

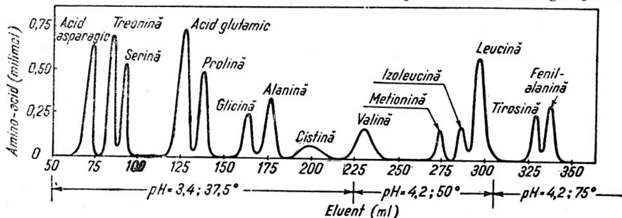


Fig. 23. Diagrama separării cromatografice a amino-acizilor rezultați din hidroliza unei proteine, pe o rășină schimbătoare de cationi.

Într-o variantă mult utilizată a acestei metode, *cromatografia pe hîrtie*, se folosește drept suport o foaie de hîrtie de filtru. Soluția apoasă de amino-acizi se depune într-un colț al hîrtiei și apoi se lasă să curgă prin hîrtie un dizolvant organic saturat cu apă. Se realizează astfel o separare a amino-acizilor (cromatogramă monodimensională), care se desăvîrșește uscînd hîrtia și lăsînd să curgă prin ea un al doilea dizolvant, în direcție perpendiculară față de cel dintîi (cromatogramă bidimensională; v. fig. 24). Amino-acizii separați apar sub formă de pete, la tratarea hîrtiei cu ninhidrină. Determinarea lor cantitativă se face prin măsurarea spectrofotometrică a intensității colorației acestor pete. Pentru o analiză sînt suficiente 0,2—0,4 mg proteină.



Fig. 24. Cromatogramă bidimensională a unui amestec de amino-acizi obținut prin hidroliza lînei. Prima curgere colidină; a doua curgere fenol.

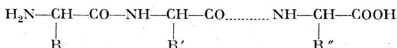
Pentru determinarea amino-acizilor în hidrolizate de proteine se utilizează *spectrofotometria în infraroșu*, fiecare amino-acid, precum și α-cloracizii obținuți din amino-acizi cu clorură de nitrozil, avînd spectre în infraroșu caracteristice.

Recent au fost construite aparate bazate pe separarea cromatografică a amino-acizilor și dozarea spectrofotometrică a acestora. Aparatele funcționează automat, iar rezultatele sînt înregistrate grafic (precizie 1—2%).

d. Rezultate analitice. Metodele moderne descrise mai sus permit să se dozeze aproape cantitativ (peste 99%) amino-acizii rezultați la hidroliza unei proteine. Rezultatele acestor analize se exprimă fie în procente (grame din fiecare amino-acid la 100 g proteină), fie în moli de amino-acizi obținuți din 10^5 g proteină.

Examinînd rezultatele analitice (v. tabela 15) se constată că proteinele se deosebesc de alți compuși macromoleculari naturali, de exemplu de celuloză sau amidon, prin marele număr de unități diferite ce intră în compoziția macromoleculelor (20 de amino-acizi, față de o singură monozaharidă, glucoza). Afară de aceasta proteinele conțin diferiții amino-acizi în proporții definite. Unele proteine conțin proporții mari din anumiți amino-acizi, de ex. *colagenul* este bogat în glicocol, prolină și hidroxiprolină, *keratina* în cisteină și hidroxiacizi; *gliadina*, din grîu, în acid glutamic, iar *salmina*, o proteină din sperma peștilor, este compusă aproape exclusiv din arginină și nu conține grupe acide.

Structura polipeptidică a proteinelor. Moleculele proteinelor sînt construite din catene polipeptidice lungi, în care resturile de α-amino-acizi sînt unite între ele prin legături amidice, CO—NH (F. Hofmeister; E. Fischer, 1902):



Numeroase fapte experimentale dovedesc această structură. *a.* Determinîndu-se analitic cantitativ produșii hidrolizei unei proteine (indiferent de metoda întrebuințată: hidroliză acidă, bazică sau enzimatică), se constată că simultan cu o grupă COOH pusă în libertate, apare totdeauna și o grupă NH_2 (sau NH, în cazul prolinei și a hidroxiprolinei).

Tabela 15

Conținutul proteinelor în amino-acizi
(moli de amino-acizi la 10^5 grame proteină)

	Albumină ser (bou)	β-Lactoglobulină	γ-Globulină ser (om)	Miosină	Aldolază	Insulină	α-Caseină	Hemoglobină (cal)	Zeină	Colagen	Keratină (lînă)	Fibroină (mătase)
Glicocol	24	19	56	25	75	61	38	75	—	350	76	584
Alanină	70	80		73	96	33	42	83	118	106	46	297
Valină	50	48	83	22	63	84	54	70	30	29	41	37
Leucină [1]	94	118	71	119	88	125	60	118	171	42	86	19
Izoleucină [1]	20	45	21		60		49	0				
Prolină	41	45	70	16	50	25	71	34	91	132	59	9
Fenilalanină	40	23	28	26	14	48	28	48	36	25	23	9
Serină	40	38	109	37	63	55	60	54	67	33	98	147
Treonină	49	41	70	41	60	27	41	37	29	20	54	12
Tirosină	28	20	37	19	29	68	45	16	29	8	26	73
Hidroxiprolină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	107	—	—
Triptofan	3	10	14	4	11	—	8	8	1	0	9	—
Cisteină [1]	54	28	6	12	—	5	4	4	7	0	99	0
Cistină (1/2) [1]			20		8	92		5		0		0
Metionină	5	22	7	23	8	—	17	7	16	5	5	17
Acid asparagic	82	87	66	67	73	50	64	80	35	47	48	—
Acid glutamic	104	120	80	150	78	137	153	56	182	77	96	—
Arginină	34	17	28	40	36	20	25	21	10	51	59	4
Histidină	26	11	16	11	27	34	19	56	8	5	4	0
Lisină	88	86	55	70	58	18	61	58	0	31	18	2
Hidroxilisină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—
Amoniac	62	77	79	85	65	126	—	66	211	47	81	—
NH_2 liber	148	114	100	121	121	72	105	135	18	87	81	6
COOH liber	124	130	67	132	86	61	116	70	6	77	64	0
Nr. total de amino-acizi	852	798	837	755	897	882	839	834	830	1076	859	1210
% din N total cuprins în analiză	99,1	93,4	99,6	87,8	100	99	101,8	95,3	94,2	99,8	—	—

[1] La unele proteine, perechile de amino-acizi leucina și izoleucina, precum și cisteina și cistina, nefiind determinate separat, s-a înregistrat în tabelă o singură valoare reprezentînd suma lor.

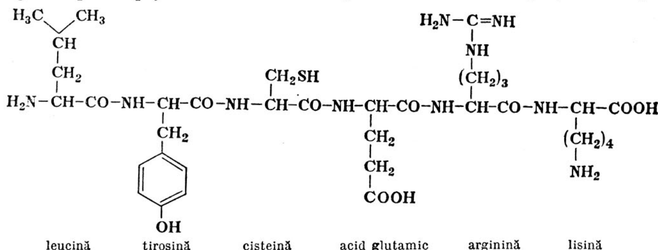
b. Hidroliza parțială a proteinelor, cu acizi sau cu baze în condiții blînde sau enzimatic, duce la fragmente (numite înainte *albumoze* și *peptone*) care sînt amestecuri de peptide. Multe dintre aceste peptide au fost identificate (p. 402).

c. Polipeptidele sintetice, compuse din amino-acizi din seria sterică L, sînt scindabile prin enzime. Acestea acționează, după cum se știe, stereospecific. Toate enzimele proteolitice, găsite pînă acum în organismele vii, hidrolizează specific numai legăturile peptidice între amino-acizi din seria L.

d. În afară de legătura peptidică CO—NH (și de legătura disulfurică S—S ; v. mai departe) nu s-au putut descoperi nici un alt tip de legături covalente între resturi de amino-acizi, în moleculele proteinelor.

e. Polipeptidele macromoleculare dau spectre de raze X de același tip ca proteinele naturale.

Catenele polipeptidice sînt deci construite din unități CH—CO—NH, legate cap la cap și se deosebesc numai prin catenele laterale, R, de exemplu:



Aceste resturi R pot fi nepolare (de ex. leucina din formula de mai sus), polare (tirosina), acide (acidul glutamic) sau bazice (arginina, lisina).

Grupele COOH, din catenele laterale aparținînd resturilor de acid asparagic și de acid glutamic, apar în proteinele naturale, în parte libere, în parte amidificate, ca grupe $CONH_2$. Din aceste grupe provine amoniacul ce ia naștere în hidroliza acidă și bazică (v. tabela 15), alături de acizii asparagic și glutamic liberi. În cursul hidrolizei enzimatice grupele $CONH_2$ nu sînt atacate așa că se formează asparagină și glutamină. Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de ornitină nu apare liberă în proteine, ci numai sub formă de arginină (v. formula de mai sus). Ornitina care se obține la hidroliza proteinelor este prin urmare un produs artificial. Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de lisină este însă liberă în proteine.

După cum se vede, o catenă polipeptidică mai posedă, în afară de cele două grupe NH_2 și COOH marginale, un număr de grupe acide și bazice aparținînd resturilor laterale de amino-acizi. Grupele NH_2 se pot doza prin metoda van Slyke, iar grupele COOH prin titrare electrometrică.

Proteinele ca amfioni. Proteinele sînt, ca și amino-acizii, *amfioni*, însă ele au spre deosebire de aceștia caracter macromolecular. Ca și în cazul amino-acizilor, *punctul izoelectric* este o constantă caracteristică a fiecărei

proteine. Punctele izoelectrice ale celor mai multe dintre proteine se găsesc în regiunea slab acidă (pH_i 4,6—5,3); unele proteine sînt acide (de ex. pepsina pH_i 2,8), altele, bogate în diamino-acizi, sînt bazice (globina, pH_i 8,1; clupeina, pH_i 12,2). Punctul izoelectric este deci determinat de raportul dintre numărul grupelor acide și bazice din moleculă.

Ca și amino-acizii, proteinele pot neutraliza atît acizi cît și baze și au deci proprietăți de *tampon*. Ele contribuie, în această calitate, la menținerea unui *pH* constant în lichidele din organism. În mediu acid proteinele se dizolvă sub formă de cationi, iar în mediu bazic sub formă de anioni. Aceasta explică migrarea proteinei spre catod, în soluție acidă și spre anod, în soluție bazică, în cursul electroforezei. (Despre utilizarea electroforezei pentru a stabili omogenitatea proteinelor s-a vorbit mai sus.)

Din cauza caracterului lor puternic polar, proteinele sînt insolubile în dizolvanții organici. În apă, solubilitatea este minimă la punctul izoelectric și ea crește atît în regiunea acidă cît și în cea bazică. Cantități minime de electroliți neutri măresc de asemenea solubilitatea proteinelor (v. globulinele), probabil prin formarea de perechi de ioni cu proteine. Solubilitatea în apă a proteinelor se datorește solvatării grupelor cu sarcină ionică, COO^- și NH_3^+. Solvatarea (hidratarea) grupelor polare explică marile cantități de apă (30—60% din greutatea lor) conținute în proteinele pure, chiar cristalizate. Proteinele fibrilare, cum este gelatina, suferă o puternică imbibiție înainte de dizolvare și formează la răcire *geluri* elastice tipice (piftii).

Precipitarea reversibilă a proteinelor din soluție, cu soluții concentrate de electroliți, *salifierea*, se datorește tendinței puternice a ionilor electrolitului de a se hidrata, apa necesară pentru aceasta fiind cedată de proteină, care nemaidispunînd de suficient dizolvant se precipită; proteina precipitată se redizolvă însă dacă se îndepărtează electrolitul (de ex. prin dializă).

Insolubilitatea în apă a proteinelor fibroase se datorește legăturilor transversale dintre macromolecule.

Hidroliza enzimatică a proteinelor. Organismul animal asimilează numai amino-acizi liberi, nu și proteine sau peptide. În cursul digestiei se produce o hidroliză totală a proteinelor pînă la amino-acizi. Această hidroliză este efectuată cu ajutorul *enzimelor proteolitice (proteazelor)* din sucurile tubului digestiv.

Enzimele proteolitice hidrolizează numai legături peptidice între α-amino-acizi din seria L. Legătura peptidică între stereoizomeri nenaturali, cum este de exemplu aceea din glicil-D-leucina (sintetică) nu este hidrolizată. Acilarea sau alchilarea grupelor NH din catena polipeptidică oprește acțiunea enzimelor; de ex. glicil-sarcosina, $H_2NCH_2CO-N(CH_3)CH_2COOH$, nu poate fi hidrolizată enzimatic.

Hidroliza completă a unei proteine pînă la amino-acizi nu poate fi efectuată de o singură enzimă, ci pentru aceasta este necesară colaborarea mai multor enzime. Se disting două grupe mari de enzime: *proteinazele*, cuprinzînd *pepsina*, *tripsina* și *chimotripsina*, care hidrolizează proteinele native din hrană pînă la peptide mari și *peptidazele*, cuprinzînd *carboxipeptidaze*, *aminopeptidaze* și *dipeptidaze*, care hidrolizează peptidele pînă la amino-acizi.

Clasificarea în proteinaze şi peptidaze este justificată din punct de vedere fiziologic, nu însă din punct de vedere chimic. Cercetarea exactă a specificităţii enzimelor proteolitice a arătat de exemplu că pepsina şi tripsina (proteinaze) nu hidrolizează numai proteinele native, cum se credea înainte, ci şi peptide mici, dacă acestea conţin anumiţi amino-acizi. Specificitatea diferitelor enzime a putut fi stabilită (în urma izolării lor în stare pură) prin studiul acţiunii lor asupra unui mare număr de peptide sintetice. În urma acestor cercetări (efectuate în mare parte de Max Bergmann şi şcoala sa, după 1932) s-a ajuns la concluzia că toate enzimele proteolitice sînt de fapt nişte peptidaze. De aceea s-a propus o împărţire a enzimelor proteolitice în *endopeptidaze* (corespunzînd proteinazelor), care rup legături peptidice centrale şi dau naştere la peptide mai mici, şi *exopeptidaze* (corespunzînd peptidazelor), care rup legături peptidice de la marginea catenei şi dau naştere la amino-acizi.

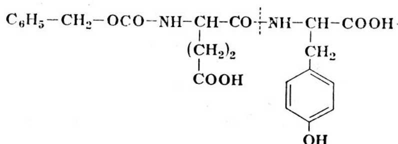
Pepsina este secretată de mucoasa stomacului într-o formă inactivă, *pepsinogenul*. Ambele forme ale pepsinei au fost obţinute în stare pură cristalizată şi s-a constatat că ele sînt, la fel ca şi celelalte enzime proteolitice, proteine simple. Pepsinogenul este transformat în pepsină sub influenţa mediului puternic acid din stomac. Pepsina o dată formată transformă noi cantităţi de pepsinogen în pepsină. Procesul acesta este deci autocatalitic. În cursul acestei activări, pepsinogenul (gr. mol. 42 500) suferă o rupere a moleculei, în pepsină (gr. mol. 34 500) şi şase peptide, dintre care cea mai mare are greutatea moleculară 3100. Pepsina este activă numai în soluţie puternic acidă (*pH* optim 1,5—2,0). În duoden şi în intestin, unde reacţia este slab bazică (*pH* 8), pepsina este complet inactivată şi digestia este continuată de enzimele din sucul pancreatic şi de amestecul de enzime (numit înainte *erepsină*) secretat de mucoasa intestinului.

Cele trei enzime din sucul pancreatic, *tripsina*, *chimotripsina* şi *carboxipeptidaza*, sînt produse, ca şi pepsina, sub formă de proenzime inactive, numite *zimogene* (prin aceasta este împiedicată distrugerea ţesuturilor prin propriile lor enzime).

Tripsinogenul este transformat, prin eliminarea unei hexapeptide, în tripsină (gr. mol. 23 800) de o substanţă cu caracter de enzimă, *enterokinaza*, conţinută în sucul intestinal. Tripsina o dată formată activează noi cantităţi de tripsinogen (autocatalitic). Chimotripsinogenul şi forma precursoare a carboxipeptidazei, din sucul pancreatic, sînt activate de tripsină şi deci numai în intestin, unde există tripsină. Tripsina, chimotripsina şi cele două proenzime ale lor au fost obţinute în stare pură cristalizată.

Enzimele produse de mucoasa intestinală nu necesită o activare enzimatică de tipul descris mai sus, în schimb ele au nevoie, pentru acţiunea lor catalitică, de prezenţa ionilor unor metale bivalente, cum sînt: Mn, Zn şi Mg şi chiar Co.

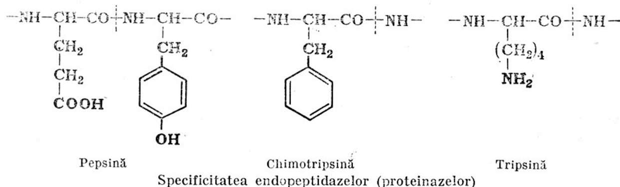
Rezultatul cel mai important al cercetărilor de mai sus este constatarea că *fiecare enzimă proteolitică hidrolizează preferenţial anumite legături peptidice*. Astfel pepsina hidrolizează legătura peptidică de la grupa aminică a unui rest de fenilalanină sau de tirosină. Mai este necesară şi o grupă carboxil liberă în catena laterală a unui rest de amino-acid vecin sau grupa SH a unui rest de cisteină. Pepsina hidrolizează de exemplu carbobenzoxi-L-glutamil-L-tirosina astfel:



Aceeaşi dipeptidă, neprotejată la grupa NH_2, nu este hidrolizată de pepsină. (Grupa NH_2 vecină inhibă acţiunea pepsinei.)

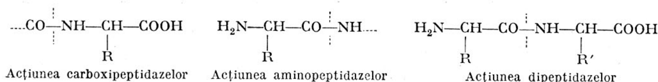
Chimotripsina rupe de asemenea numai legături peptidice ale fenilalaninei sau tirosinei, însă de la partea carboxilică. Acţiunea acestei enzime este inhibată de un carboxil vecin.

Tripsina hidrolizează legătura peptidică a lisinei şi a argininei la marginea carboxilică şi este inhibată de grupe α-amino, sau carboxil, vecine (în schema următoare grupele necesare pentru desfăşurarea acţiunii enzimatice specifice sînt tipărite cu caractere grase):



Specificitatea endopeptidazelor (proteinazelor)

Carboxipeptidazele desprind cîte un rest de amino-acid de la marginea carboxilică a catenei polipeptidice, iar *aminopeptidazele* de la marginea aminică a catenei. Carboxipeptidazele necesită o grupă COOH şi sînt inhibate de o grupă NH_2 vecină; aminopeptidazele dimpotrivă necesită o grupă NH_2 şi sînt inhibate de o grupă COOH vecină. De aceea, aceste enzime nu pot ataca dipeptidele, care sînt hidrolizate de *dipeptidaze*:



Există mai multe aminopeptidaze, fiecare specifică pentru cîte un amino-acid. Astfel, *leucin-peptidaza* nu hidrolizează decît resturile de leucină, valină şi alanină, iar *prolinaza* numai resturile de prolină şi hidroxiprolină, de la marginea aminică a catenei peptidice; *prolidaza* hidrolizează resturi de prolină, iar *protaminaza* resturi de arginină, de la marginea carboxilică a catenei peptidice. De asemenea este probabil că există mai multe dipeptidaze, specifice pentru diferiţi amino-acizi.

Enzime proteolitice din celule. În afară de enzimele proteolitice din secreţiile tubului digestiv al animalelor se găsesc asemenea enzime şi în ţesuturi. Vom menţiona *papaina*, izolată din planta sud-americană *Carica papaya*, *ficina*, din smochin şi *catepsina*, din ţesuturile animale. Catepsina joacă un rol în autoliza *post mortem* a acestor ţesuturi. Aceste enzime sînt probabil amestecuri complexe de proteinaze şi peptidaze.

Greutățile moleculare ale proteinelor. Metodele utilizate pentru determinarea greutăților moleculare ale proteinelor sînt aceleași ca la alți compuși macromoleculari (vol. I), dar firește adaptate problemelor speciale din clasa proteinelor.

1. *Metoda presiunii osmotice.* Aplicarea metodei presiunii osmotice se lovește de dificultatea că proteinele fiind amfioni sînt prezente în soluție acidă sub formă de cationi și în soluție bazică sub formă de anioni. În soluție acidă mai sînt de față și anioni anorganici (de ex. Cl^-), iar în soluție bazică cationi (de ex. Na^+). Acești ioni cu greutate mică pot difuza prin membranele impermeabile pentru macroionii proteinei, mărind presiunea osmotică de acea parte a membranei în care se află proteina (efect Donnan). Din cauza acestui fenomen, presiunea osmotică variază cu *pH*-ul, căci și numărul grupelor acide sau bazice din proteină este dependent de *pH*, de exemplu, la o soluție de hemoglobină de 1,2%:

la *pH*:	5,4	6,5	7,2	10,2
presiunea osmotică este:	13,4	3,2	5,0	21,4 mm col. Hg

Presiunea osmotică este minimă la punctul izoelectric al proteinei (*pH* 6,9). Dificultățile acestea au fost eliminate făcîndu-se corecțiile necesare pentru efectul Donnan sau, mai simplu, folosind drept dizolvant o soluție salină concentrată, ce trece liber prin membrană, așa încît presiunea osmotică măsurată este produsă numai de proteină. S-au obținut pe calea aceasta rezultate exacte (S. P. Soerensen, 1917; G. S. Adair, 1924).

2. *Metoda ultracentrifugării.* Ultracentrifuga a fost folosită pentru determinări de greutăți moleculare la proteine de către Th. Svedberg, începînd din anul 1924. Se știe din lucrările clasice ale lui Jean Perrin, că greutatea particulelor foarte mari, din suspensiile mecanice cum sînt suspensiile de gumă mastix, poate fi determinată din viteza lor de sedimentare sub influența gravitației. Forța gravitației este prea slabă pentru a produce o sedimentare similară a macromoleculelor din soluțiile de proteine. Efectul acesta poate fi însă obținut prin înlocuirea gravitației cu forța centrifugă. Se utilizează centrifuge cu 60 000 rotații pe minut, în care se realizează cîmpuri centrifugale de 300 000 de ori mai puternice decît gravitația. Soluția de proteină este conținută într-o cuvetă cu ferestre de cuarț, introdusă în rotorul centrifugii. Sedimentarea proteinei se măsoară, în timpul rotației, observîndu-se prin metode optice (indice de refracție sau absorbția luminii) gradientul concentrației proteinei, în funcție de distanța de la axul de rotație.

Ultracentrifuga poate fi utilizată în două moduri diferite. *Metoda echilibrului de sedimentare* lucrează în cîmpuri gravitaționale de intensitate medie, ajungîndu-se la o stare de echilibru în care tendința moleculelor de a sedimenta este tocmai compensată de tendința lor de a difuza. Greutatea moleculară se află după formula:

$$M = \frac{2\,RT \ln C_2/C_1}{(1 - Vd)\,\omega^2(x_2^2 - x_1^2)}$$

în care C_1 și C_2 sînt concentrațiile în două puncte situate la distanțele x_1 și x_2 de axa de rotație, ω este viteza angulară, V — volumul specific parțial (adică volumul ocupat de 1 g de proteină dizolvată), iar d — densitatea soluției. Un inconvenient al metodei este durata lungă, uneori de cîteva zile, pînă ce se atinge echilibrul de sedimentare.

În cea de-a doua metodă, mai des aplicată, se măsoară *viteza de sedimentare* ($\mathrm{d}x/\mathrm{d}t$) și din ea se calculează constanta de sedimentare s:

$$\frac{\mathrm{d}x/\mathrm{d}t}{\omega^2 x} = s = \frac{M(1 - Vd)}{f_s}$$

Mărimea s (numită 1 svedberg) este o măsură a greutății moleculare a particulei de proteină.

În această ecuație, mărimea f_s = forța de frecare pe mol, este necunoscută. Ea poate fi însă aflată determinîndu-se, printr-o măsurătoare independentă, constanta de difuziune D, căci:

$$D = \frac{RT}{f_s} \quad \text{de unde} \quad M = \frac{RTs}{D(1 - Vd)}$$

Metoda ultracentrifugării se sprijină pe baze termodinamic riguroase (ca și metoda presiunii osmotice, spre deosebire de exemplu de metoda empirică a viscozității); ea nu este influențată de natura dizolvantului; permite să se recunoască gradul de uniformitate a mărimii particulelor dizolvate; greutățile moleculare aflate nu sînt deci valori medii (ca la presiunea osmotică) ci reprezintă greutățile efective ale particulelor considerate; în general rezultatele nu sînt influențate de solvatarea particulelor.

3. *Alte metode fizice.* O metodă bazată pe difuziunea luminii permite determinări exacte de greutăți moleculare ale proteinelor în soluție (Putzeys, 1935; Debye, 1944). Cu ajutorul spectrelor de raze X ale proteinelor globulare cristalizate se poate determina greutatea celulei elementare din cristal. Aceasta este compusă dintr-un număr întreg și mic de molecule de proteină, așa că metoda aceasta servește pentru a verifica rezultatele celorlalte metode. În sfîrșit, microscopul electronic poate de asemenea da indicații utile în cazul proteinelor cu molecule foarte mari.

4. *Metoda chimică* pentru determinarea greutății moleculare (vol. I) se bazează pe ipoteza că molecula conține un singur atom de metal sau o singură moleculă dintr-un anumit aminoacid, ce poate fi dozat analitic. Astfel, hemoglobina tuturor vertebratelor conține 0,335% Fe; greutatea atomică a fierului fiind 55,85, un atom-gram de fer va fi conținut în:

$$\frac{55{,}85 \times 100}{0{,}335} = 16\,700 \text{ grame de proteină}$$

Această cifră reprezintă deci greutatea moleculară minimă posibilă a hemoglobinei. Greutatea moleculară determinată prin metode fizice este de circa 4 ori mai mare (v. tabela 16, p. 419). Aceasta poate să însemne, fie că molecula hemoglobinei este un agregat compus din patru unități cu greutate moleculară circa 17 000, fie că molecula hemoglobinei are efectiv greutatea 68 000 și conține patru atomi de fer. Vom vedea că prima alternativă este cea adevărată.

Forma particulelor de proteine în soluție poate fi determinată aproximativ din constanta de difuziune și forța de frecare cu ajutorul unei ecuații stabilite de Sutherland și Einstein. S-a găsit astfel că particulele proteinelor globulare solubile nu au forme riguros sferice, ci forma unor elipsoizi de revoluție sau unor cilindri, cu lungimi de 2—6 ori mai mari decît diametrul.

Metoda birefringenței la curgere. Dacă se lasă să curgă soluția unei proteine, între doi nicoli încrucișați, cîmpul rămîne întunecat, în cazul cînd moleculele proteinei au formă sferică și devine luminos dacă sînt filiforme. Fenomenul se datorește orientării paralele a macromoleculelor, cu axa fibrei în direcția curgerii; această orientare dă naștere fenomenului de birefringență, analog celui observat în cristalele anizotrope. Pentru observarea acestui efect se introduce soluția între doi cilindri de sticlă, dintre care unul se rotește antrenînd și lichidul. S-a găsit pe calea aceasta că miosina din mușchi, fibrinogenul din plasma sanguină și virusul mozaicului tutunului sînt compuse din molecule de formă mult alungită, în timp ce γ-globulina din ser are molecule de formă mai puțin alungită, iar β-globulina are molecule de formă mai apropiată de cea sferică.

Concluzii calitative, privitoare la forma moleculelor se pot trage și din *viscozitatea* soluțiilor proteinelor (o metodă folosită, la alți compuși macromoleculari, pentru determinări cantitative). Astfel soluțiile de gelatină au o viscozitate incomparabil mai mare decît soluțiile de albumină din ou sau de proteine din ser, semn evident pentru structura macromoleculară filiformă în primul caz și globulară, apropiată de cea sferică, în cel de-al doilea.

Determinările de greutăți moleculare ale proteinelor, în special cele inițiate de Svedberg prin metoda ultracentrifugării, au dus la unele concluzii fundamentale. În primul rînd s-a stabilit că proteinele naturale solubile (proteinele globulare) formează *soluții monodisperse*, adică soluții în care toate particulele dizolvate au aceeași mărime. Se știe că soluțiile altor compuși macromoleculari naturali, de exemplu soluțiile de celuloză, sînt *polidisperse*, adică sînt formate din macromolecule de mărimi diferite, așa cum ele iau naștere la ruperea macromoleculelor uriașe din celuloza nativă. Polidisperse sînt și soluțiile de *gelatină*, la a căror formare are de asemenea loc ruperea hidrolitică a macromoleculelor proteinei naturale, insolubile, *colagenul* (v. acolo), din care se obține gelatina prin încălzire cu apă.

Greutățile moleculare ale proteinelor variază în limite foarte largi, de la cîteva mii la cîteva milioane. Proteinele cu greutăți moleculare mai mari decît circa 100 000 sînt compuse din mai multe catene polipeptidice asociate, sub influența unor forțe de atracție intermoleculare (termenul „greutate moleculară" este în acest caz, firește, impropriu). Aceste agregate pot fi disociate prin diferite mijloace.

Astfel, la *hemocianine*, pigmenții respiratori ai melcilor și crustaceelor, determinările prin ultracentrifugare, efectuate ca de obicei la punctul izoelectric, indică greutăți moleculare enorme, de ordinul $3{,}3 \times 10^6$ sau $6{,}6 \times 10^6$. Variind *pH*-ul în anumite limite, greutățile moleculare scad la 1/2, 1/4, 1/8 și chiar 1/16 din valoarea inițială. Restabilind *pH*-ul inițial, greutatea moleculară revine la valoarea primitivă.

Chiar la proteine cu greutăți moleculare mult mai mici, cum este de exemplu *insulina*, s-au observat disocieri similare. Determinările cu ultracentrifuga indică greutăți moleculare de 48 000 sau 36 000. Spectrul de raze X al insulinei cristalizate confirmă ultima dintre aceste valori și totodată indică o simetrie trigonală a celulei elementare. Aceasta ar putea deci fi compusă din trei unități cu gr. mol. 12 000. Determinări cu ultracentrifuga în prezență de detergenți sau la *pH* scăzut duc la valoarea 12 000, în timp ce repartiția în contracurent, după metoda Craig, precum și studiul chimic au dovedit că cea mai joasă subunitate care mai păstrează proprietățile biologice ale insulinei are o greutate moleculară puțin sub 6000. Această valoare a fost confirmată de cercetarea prin metode chimice (v. mai departe).

Din aceste exemple rezultă că proteinele naturale sînt, în general, agregate complicate, care însă disociază ușor, sub influența acizilor, a detergenților etc., în agregate mai mici (subunități) sau în catene polipeptidice. În tabela 16 sînt redate cîteva greutăți moleculare ale cîtorva proteine și numărul de catene polipeptidice componente.

Tabela 16

Greutățile moleculare și catenele polipeptidice componente ale cîtorva proteine

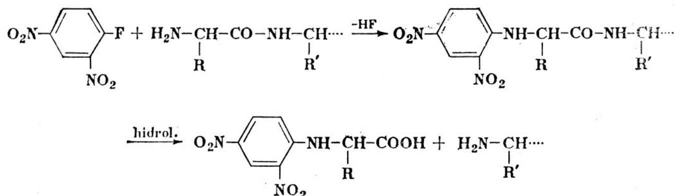
Proteina	Originea	Gr. mol.	Catene polipeptidice[1]	
			număr	gr. mol.
Chimotripsinogen A	Pancreas bovine	25 000	1	25 000
Hemoglobină	Diferite specii de mamifere	65 000–68 000	4	16 000–17 000
Enolază	Mușchi de iepure domestic	82 000	2	41 000
Hexokinază	Drojdie	96 000	4	24 000
Dehidrogenaza acidului lactic	Toate țesuturile animale	134 000	4	34 000
Aldolază	Mușchi de iepure domestic	142 000	6	23 500
γ-Globuline	Diferite specii	150 000	4	25 000 și 50 000
Fumarază	Mușchi; inimă de porc	194 000	4	48 500
Catalază	Ficat de bovine	248 000	4	65 000
Edestină	Sămînță de cînepă	300 000–360 000	6–7 subunități	23 000 și 27 000
Fosforilaza glicogenului	Mușchi de iepure domestic	500 000	4	135 000
Virus (tip II)	Poliomielită	5 500 000	cca. 130	27 000
Virus X	Boală a cartofului	35 000 000	cca. 650	52 000
Virusul mozaicului	Boală a tutunului	39 400 000	2 130	17 530

[1] Detalii cu privire la structura proteinelor din această tabelă și a altora v. și „Proteine mai importante", p. 429.

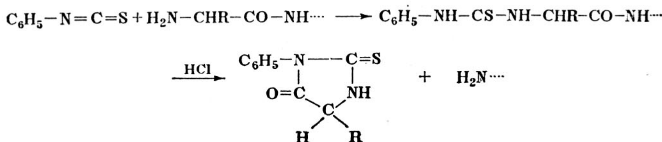
Succesiunea amino-acizilor în catenele polipeptidice. Determinările de greutăți moleculare au dus la concluzia că proteinele sînt compuse din catene polipeptidice, unite în agregate mai mari. Catenele polipeptidice ce iau naștere prin disocierea (denaturarea) acestor agregate sînt identice între ele. Cercetarea chimică a proteinelor a arătat că fiecare catenă polipeptidică a unei proteine este compusă dintr-un număr exact definit de resturi de

amino-acizi, iar aceştia sînt orînduiţi în catena polipeptidică într-o succesiune bine determinată. (Dacă cei aproximativ 20 amino-acizi obţinuţi prin hidroliză din proteinele naturale ar fi legaţi în catene polipeptidice la întîmplare, numărul de izomeri posibili ar fi imens.) S-au pus la punct diferite metode pentru determinarea succesiunii amino-acizilor în peptide şi proteine. Vom descrie sumar aceste metode.

1. *Determinarea grupelor marginale ale catenelor polipeptidice.* Pentru a identifica amino-acidul de la marginea NH_2 a unei peptide, aceasta se condensează cu 2,4-dinitro-fluorbenzen, un reactiv deosebit de eficace pentru acest scop. La hidroliza peptidei astfel modificate, amino-acizii marginali se obţin sub formă de derivaţi substituiţi la azot cu grupa dinitrofenil (F. Sanger, 1949):



2. *Detaşarea de resturi de amino-acizi de la marginea aminică a catenei polipeptidice* reuşeşte prin condensarea peptidei cu izotiocianat de fenil (senevol). Derivatul fenil-tiocarbamidic astfel obţinut elimină, la tratare cu acid clorhidric, amino-acidul marginal sub forma unui derivat de fenil-tiohidantoină (P. Edman, 1949):



3. Hidroliza enzimatică este de mare folos pentru determinarea poziţiei amino-acizilor în catene polipeptidice. Pentru eliminarea amino-acizilor NH_2-terminali ai catenei se utilizează amino-peptidaze (v. mai sus), de exemplu leucin-aminopeptidaza, iar pentru detaşarea de amino-acizi de la marginea COOH-terminală a polipeptidei se utilizează carboxipeptidază sau hidrazină.

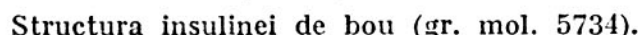
4. Cînd catena polipeptidică este foarte lungă, ea este întîi ruptă în peptide mai mici. Acestea sînt apoi separate prin cromatografie sau electroforeză și cercetate fiecare separat. Hidroliza parțială a proteinei (sau peptidei) se realizează cu enzime proteolitice, de ex. cu tripsină. Aceasta rupe catena peptidică în dreptul resturilor de lisină și de arginină (v. mai sus) care devin grupe marginale. Se poate deduce mărimea catenei peptidice din conținutul proteinei inițiale în acești doi amino-acizi și din numărul fragmentelor obținute la hidroliză. Catenele polipeptidice pot fi rupte și cu BrCN, care desface legătura peptidică a metioninei (B. Witkop, 1961).

Prin aplicarea metodelor de mai sus a fost stabilită succesiunea amino-acizilor în mai multe proteine. Lucrările în acest sens progresează repede în prezent. Se redau aici cîteva din rezultatele obținute.

5. *Structura insulinei* (F. Sanger, 1952). Prin metoda condensării cu dinitro-fluorbenzen s-a stabilit existența a două catene polipeptidice, A și B, prima cu un rest de glicocol, a doua cu un rest de fenilalanină la marginea aminică.

Cele două catene A și B sînt unite prin punți S—S. Acestea pot fi rupte prin oxidare cu acid performic, care dă naștere la grupe SO_3H. Cele două peptide A și B au fost supuse unor degradări sistematice, cu diferite enzime proteolitice sau cu acizi, în peptide mai mici, ajungîndu-se la stabilirea succesiunii amino-acizilor din fiecare din ele. Catena A conține 21, iar catena B 30 de resturi de amino-acizi. Orînduirea acestora, în insulina de bovine, este cea reprezentată în alăturata formulă.

```
                      NH2 ┌───────S─S───────┐                NH2       NH2       NH2
                       |  |                 |                 |         |         |
(NH2)Gli·Ileu·Val·Glu·Glu·Cis·Cis·Ala·Ser·Val·Cis·Ser·Leu·Tir·Glu·Leu·Glu·Asp·Tir·Cis·Asp(COOH)
                              |                                                   |
                              S                                                   S
                              |                                                   |
         NH2 NH2              S                                                   S
          |   |               |                                                   |
(NH2)Fen·Val·Asp·Glu·His·Leu·Cis·Gli·Ser·His·Leu·Val · Glu · Ala · Leu · Tir · Leu · Val · Cis·Gli
                                                                                          |
                          (HOOC)Ala·Lis·Pro·Tre·Tir·Fen·Fen·Gli·Arg·Glu
```



Structura insulinei de bou (gr. mol. 5734).

(Resturile amino-acizilor sînt reprezentate prin primele trei litere ale numelui lor; NH_2 reprezintă resturile amidice în glutamină și asparagină.)

Insulina altor specii animale diferă de aceea de bovine prin succesiunea a trei amino-acizi din ciclul mic. La insulina de porcine, succesiunea acestor amino-acizi este: Tre·Ser·Ileu, la insulina de oaie ea este: Ala·Gli·Val, iar la insulina de cal ea este: Tre·Gli·Ileu. În insulina umană amino-acizii din ciclul mic sînt aceiași ca în insulina de porcine (Tre·Ser·Ileu); ea se deosebește de aceasta din urmă prin ultimul amino-acid al catenei B, care este treonină în loc de alanină.

Insulina este prima proteină propriu-zisă care a fost obținută sintetic. Urmîndu-se calea arătată de du Vigneaud, cu ocazia sintezei hormonilor peptidici (p. 404), au fost sintetizate întîi catenele A și B, conținînd sulful sub formă de grupe SH ale unor resturi de cisteină. Combinarea oxidativă a catenelor A și B, adică formarea de grupe S—S, a dus la un produs care prezintă o activitate fiziologică similară cu a insulinei naturale, dar mai

slabă din cauza posibilităților multiple de combinare (Katsoyannis, 1963; Zahn, 1963; un colectiv din R. P. Chineză, 1965). O sinteză mai puțin laborioasă a fost menționată la p. 401.

Ribonucleaza, enzima produsă de pancreas, care hidrolizează acidul ribonucleic, are o greutate moleculară de circa 15 000. Ea este compusă dintr-o singură catenă polipeptidică în care pozițiile celor 124 de amino-acizi au fost determinate (Moore și Stein, 1960). La marginea aminică se află un rest de lisină, iar la cea carboxilică un rest de valină (Spackman, 1960; Hirs, 1960). Catena conține opt jumătăți de resturi de cistină, în pozițiile 26, 40, 58, 65, 72, 84, 95 și 110, considerînd restul de lisină ca poziția 1 a catenei. Există patru punți intramoleculare —S—S—, anume între resturile 26—84, 40—95, 58—110 și 65—72. Porțiunile mai lungi din catena polipeptidică sînt încolăcite ca elice α (Scheraga, 1960) (v. structura în cap. „Enzime și reacții enzimatice").

Chimotripsinogenul A de bovine (gr. mol. 25 000) este compus din 246 de resturi de amino-acizi, a căror succesiune a fost stabilită (Hartley, 1964).

A mai fost determinată succesiunea amino-acizilor în alte cîteva proteine, printre care: hemoglobina, mioglobina, citocromul *c*, lizozima și proteina virusului care provoacă boala de mozaic a tutunului. Catenele polipeptidice ale altor cîteva proteine sînt în curs de studiu sau cunoscute numai parțial.

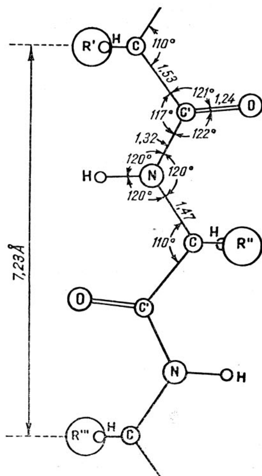


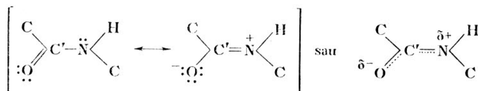
Fig. 25. O catenă polipeptidică complet extinsă.

Structurile proteinelor naturale. Cercetarea proteinelor cristalizate, cu raxe X, a contribuit foarte mult la cunoașterea structurii moleculelor lor. Se disting patru grade structurale sau niveluri de organizare, deosebindu-se prin complexitatea lor. Acestea au fost numite *structuri primare*, *secundare*, *terțiare* și *cuaternare*. Desigur, pentru ultimele trei dintre ele în locul termenului de structură ar fi mai corect cel de conformație.

Structura primară a unei proteine este determinată prin numărul și succesiunea specifică a amino-acizilor din catena polipeptidică. Mai sus au fost schițate metodele chimice aplicate în acest scop și au fost menționate cîteva dintre polipeptidele și proteinele ale căror structuri primare au fost stabilite.

Prin analiza cristalografică cu raze X au fost determinate distanțele interatomice la o serie de peptide sintetice mici. Pe baza acestor măsurători s-au calculat distanțele interatomice într-o catenă polipeptidică, în forma ei ideală cea mai extinsă posibilă și plană (fig. 25) (Pauling și Corey, 1951—1953).

Într-o asemenea catenă, perioada de identitate (distanța dintre două resturi de amino-acid) este de 7,23 Å. Distanța C—N, de 1,47 Å, are valoarea normală (este egală cu suma razelor covalente), în timp ce distanța C′—N, de 1,32 Å, este mai scurtă, iar distanța C′—O, de 1,24 Å, este mai lungă decît suma razelor covalente. Aceste abateri indică conjugare (rezonanță) în sensul indicat de formulele următoare:



Această conjugare (analoagă celei din amidele simple; vol. I) face ca atomii care constituie grupa peptidică să fie coplanari.

Prin atomul de hidrogen legat de azot se formează legături de hidrogen (N—H ··· O=C) intramoleculare (între două porțiuni ale aceleiași catene) sau intermoleculare (între catene diferite), care determină structurile secundare.

Structurile secundare ale unei proteine sînt determinate de aranjarea în spațiu a catenei polipeptidice și de legăturile care se stabilesc între catene. După cum s-a menționat, legăturile de hidrogen (între grupele NH și CO) joacă un rol esențial la acest nivel de organizare. Cercetările în acest domeniu au sugerat că macromolecula peptidică nu are forma extinsă (fig. 25), ci adoptă o formă răsucită (spiralată) sau încrețită (plisată).

Primele cunoștințe despre structurile secundare ale proteinelor au fost dobîndite prin cercetarea cu raze X a *keratinei*, proteina fibroasă din păr, lînă, pene, țepi de porc spinos etc. (lucrări începute de Astbury, 1933). Rezultatele și concluziile acestor cercetări s-au dovedit mai tîrziu aplicabile și la alte proteine.

Se cunosc două forme ale keratinei, mult deosebite prin spectrele lor de raze X. Spectrul α-keratinei este acela al firului de păr în stare normală. Ținut în apă caldă sau în alcalii slabe și apoi supus unei tracțiuni, firul suferă o alungire pînă la 100% și totodată spectrul se transformă în acela al β-keratinei. La încetarea tracțiunii firul revine la lungimea normală și reapare spectrul inițial. (Se mai cunoaște și o formă supracontractată, amorfă, a keratinei.)

β-*Keratina* este compusă din straturi formate din catene polipeptidice orientate paralel în același sens și unite prin legături de hidrogen (fig. 26.*a*). Fiecare catenă este legată astfel de cele două catene vecine, prin legături de hidrogen între grupele CO și NH ale lor. Perioada de identitate în sensul catenei polipeptidice este mai scurtă (6,6 Å) decît aceea din catena ideal extinsă (fig. 25), ceea ce dovedește o încrețire a catenelor. Grupele R ale amino-acizilor, toți cu configurație L, ies alternativ din planul ondulat al catenelor polipeptidice, de o parte și de alta a acestuia.

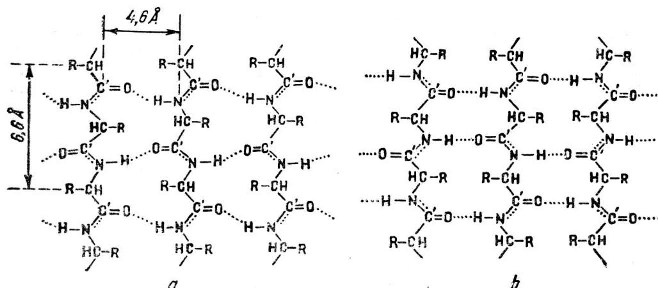
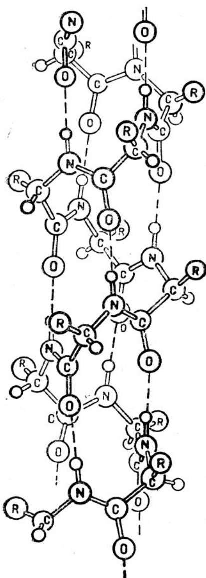


Fig. 26. *a.* Modelul unui strat încrețit al β-keratinei, după Pauling și Corey (catene dispuse paralel). *b.* Structură secundară cu catenele dispuse antiparalel.



◀ Fig. 27. Elice α de dreapta (după Pauling și Corey).

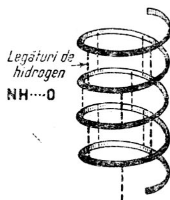


Fig. 28. Reprezentarea schematică a unei elice α.

Într-o structură secundară în care straturile ar fi formate din catene perfect extinse, orientate „antiparalel“ (o catenă este întoarsă față de cea vecină cu capătul în direcție opusă) resturile R ale amino-acizilor (îndreptate de aceeași parte a planului) nu au loc, se împiedică reciproc (fig. 26.*b*). Numai poliglicina sintetică, care nu are resturi R, poate forma straturi similare acestui model.

Fibroina, proteina din mătasea naturală (v. și p. 434), formată din 46% glicocol și 38% alanină și serină (R = CH_3, CH_2OH), are o aranjare β apropiată de aceea a poliglicinei. Perioada de identitate este de 7,0 Å, ceea ce indică doar o ușoară încrețire a catenelor pentru a face loc resturilor R mici.

α-Keratina. După propunerea lui Pauling și Corey (1951), catena polipeptidică a α-keratinei este încolăcită în formă de elice, căreia i s-a dat numele de *elice* α. Dimensiunile modelului elicei α, rezultate din calcul, corespund celor determinate cu raze X (Perutz, 1951). Din cauza configurației L a amino-acizilor care o compun, elicea α are sensul unui șurub de dreapta, iar resturile R ale amino-acizilor sînt proeminente spre exterior. Elicea α are deci forma unei scări în spirală, în care fiecare rest de amino-acid corespunde unei trepte. Înălțimea unei trepte este de 1,5 Å, iar distanța dintre spire este de 5,4 Å. Într-o spiră intră 3,6 trepte, așa că după 18 trepte se întîlnește un rest de amino-acid exact în aceeași poziție, deci superpozabil, cu cel de la care s-a pornit. În acest model, grupa peptidică este plană din cauza rezonanței (v. mai sus), dar resturile de amino-acid sînt rotite unul față de altul așa încît să facă posibile legături de hidrogen intramoleculare, unind grupe NH și CO din spirele consecutive ale elicei (fig. 27 și 28). Aceste legături asigură soliditatea întregii construcții (1,5 kcal/legătură). Elicea α fiind cea mai stabilă dintre toate conformațiile posibile, o catenă polipeptidică destul de lungă adoptă spontan conformația elicei α.

Conformația elicei α, cea mai importantă structură secundară, se întîlnește într-un foarte mare număr de proteine și este implicată în construcțiile complicate ale structurilor terțiare și cuaternare.

În forma alungită a keratinei (v. mai sus) legăturile de hidrogen intramoleculare ale elicei α sînt în parte desfăcute și catenele sînt forțate să adopte o structură de tipul β, ca în β-keratină, prin formare de legături între catene.

Structuri terțiare. Structurile secundare (elicele α și straturile încrețite) sînt determinate, după cum s-a arătat mai sus, de legăturile de hidrogen dintre grupele CO și NH ale catenelor polipeptidice. Într-o elice α foarte lungă se pot stabili legături, slabe dar numeroase, și între grupele R, proeminente spre exterior, ale amino-acizilor. În principiu sînt posibile patru feluri de legături între grupe R aparținînd aceleiași catene polipeptidice (fig. 29), prin care se poate realiza o structură terțiară.

La adoptarea și menținerea unei anumite conformații terțiare contribuie uneori ioni metalici sau, în proteide, grupele prostetice.

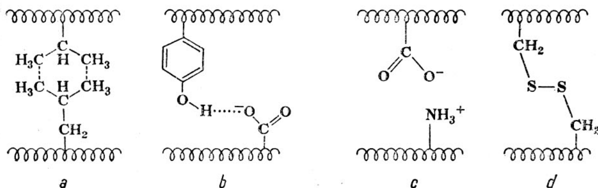


Fig. 29. Legături posibile între grupe R ale amino-acizilor făcînd parte din elice α; *a.* legături van der Waals între un rest de valină și unul de leucină; *b.* legături de hidrogen între grupa fenolică a unui rest de tirosină și carboxilul unui acid dicarboxilic; *c.* electrovalență între carboxilul unui acid dicarboxilic și grupa aminică a unui diamino-acid; *d.* legătură covalentă (singura legătură covalentă între amino-acizi găsită în proteine, în afară de legătura peptidică).

Un exemplu de structură terțiară este aceea a *mioglobinei* (p. 437), al cărei model, construit după datele analizei cristalografice cu raze X, este reprezentat în figura 30 (Kendrew, 1960). Prin această metodă s-a dovedit că cei 153 de amino-acizi care compun molecula sînt grupați într-o singură catenă polipeptidică. Aproximativ 70% din acești amino-acizi sînt grupați în opt segmente, fiecare dintre ele avînd configurația elicei α și conținînd între 7 și 20 amino-acizi. Porțiunile dintre aceste segmente reprezintă restul amino-acizilor. Aspectul general al unei structuri terțiare este cel reprezentat în figura 30.

Mai multe asemenea structuri terțiare sînt adesea asociate între ele formînd agregate mai complicate, numite *structuri cuaternare.* Forțele de atracție sînt aceleași ca în structurile terțiare (fig. 29), dar ele acționează în acest caz intermolecular, unind catene polipeptidice sau elice α diferite. Un exemplu de structură cuaternară este aceea a hemoglobinei, studiată prin analiză cristalografică cu raze X (Perutz, 1960) (v. p. 436).

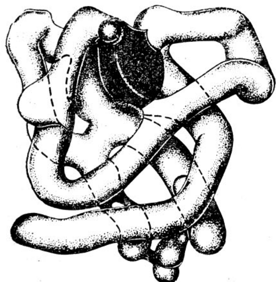


Fig. 30. Structura terțiară a mioglobinei. Discul negru reprezintă molecula de hem. (Reprezentare schematică, pe baza analizei cristalografice Fourier, cu raze X, după Kendrew.)

Denaturarea proteinelor. Prin *denaturare* se înțelege modificarea structurii (sau mai corect a conformației) unei proteine native. Denaturarea are loc, în soluție, sub acțiunea căldurii (un exemplu este bine cunoscuta modificare a albușului de ou la încălzire), prin modificarea *pH*-ului (la adăugare de acizi sau de baze) sau prin adăugare de săruri, de detergenți, de uree sau de guanidină.

Aceste substanţe din urmă acţionează prin solvatarea unor grupe, concomitent cu desfacerea unor legături de hidrogen care asigurau structurile terţiare sau cuaternare. Prin denaturare, structurile cuaternare sînt distruse, iar proteina se desface în subunităţi independente, care eventual îşi modifică şi structura terţiară. Structurile secundare pot fi modificate prin desfăşurarea elicei α şi unirea catenelor polipeptidice rezultate în agregate fibroase de tipul β-keratinei.

La proteinele cu activitate fiziologică specifică, cum sînt enzimele, hormonii, anticorpii etc., denaturarea este însoţită de dispariţia activităţii fiziologice. Dacă modificările conformaţionale provocate de denaturare nu sînt prea adînci, structura proteinei naturale se poate reconstitui la restabilirea condiţiilor iniţiale (de ex. prin revenire la *pH*-ul primitiv). În asemenea cazuri reapare şi activitatea fiziologică (renaturare). Adesea denaturarea este însă ireversibilă (de ex. în cazul menţionat mai sus al albuşului de ou şi în multe altele). Este probabil că, în asemenea cazuri, catenele polipeptidice care iau naştere prin desfăşurarea elicelor α se unesc între ele prin legături intermoleculare stabile.

Denaturarea fiind o modificare a conformaţiei moleculelor, variaţiile entalpiilor de reacţie sînt mici (în medie circa 0,3 kcal/rest de aminoacid); în schimb variaţiile de entropie sînt mari.

Reacţii de recunoaştere şi dozare. Proteinele pot fi recunoscute prin diferite *reacţii de culoare*. *Reacţia biuretică*: culoare violetă sau albastru-violetă ce apare la tratarea unei soluţii puternic alcaline de proteină, cu cîteva picături dintr-o soluţie de sulfat de cupru. Este singura reacţie a legăturii peptidice, fiind dată de toţi compuşii care conţin mai multe grupe CO—NH, inclusiv biuretul (vol. I). Culoarea se datoreşte, fără îndoială, formării unui complex intern. Sensibilitatea reacţiei este mică.

O serie de reacţii de culoare sînt determinate de catenele laterale ale anumitor amino-acizi din proteină. Următoarele patru reacţii se datoresc resturilor fenolice ale tirosinei:

Reacţia Pauli: culoare roşie ce apare la tratarea proteinei, în soluţie alcalină, cu acid sulfanilic diazotat (cuplare).

Reacţia xantoproteică: culoare galbenă ce se observă la tratarea cu acid azotic concentrat, la rece sau la cald (nitrare). Culoarea se intensifică la adăugare de hidroxid alcalin (formare de nitro-fenoxizi).

Reacţia Millon: precipitat (coagulat) roşu ce se formează la încălzirea proteinei cu o soluţie de azotat mercuric, în acid azotic conţinînd puţin acid azotos.

Culoarea albastră a soluţiilor bazice de fosformolibdaţi se datoreşte de asemenea resturilor de tirosină (reducere).

Resturile de indol, ale triptofanului, determină următoarele două reacţii ale proteinelor:

Reacţia Ehrlich: coloraţie violetă cu o soluţie clorhidrică de *p*-dimetilamino-benzaldehidă.

Reacţia Adamkiewics-Hopkins: culoare violet-albastră, la tratare cu acid sulfuric conc. conţinînd o urmă de acid glioxilic.

Resturile de arginină ies în evidenţă prin coloraţia roşie intensă ce apare la tratare cu hipoclorit de sodiu şi α-naftol *(reacţia Sakaguchi)*.

Sulful din cisteină şi cistină se recunoaşte prin precipitatul negru de sulfură de plumb ce se formează la fierberea proteinei cu acetat de plumb, în soluţie alcalină.

Reacţiile de precipitare ale proteinelor sînt utilizate pentru a îndepărta proteine nedorite din lichide biologice ce urmează a servi în analiza altor componente (defecare). Proteinele sînt precipitate, din soluţiile lor, de sărurile multor metale grele (Cu, Pb, Hg, Fe, UO_2), de unii acizi organici (tricloracetic, salicilsulfonic sau picric), de compuşi coloizi (acid wolframic, tanin, hidroxid feric) şi de unii acizi anorganici complecşi (acizii fosformolibdenic, fosforwolframic

şi ferocianhidric). De cele mai multe ori, aceşti reactivi produc şi o denaturare ireversibilă a proteinei.

Dozarea proteinelor se face de obicei prin determinarea azotului total, după Kjeldahl. Ca substanţă iniţială în această analiză se pot utiliza precipitatele proteinelor cu reactivii de precipitare descrişi mai sus. Grupele NH_2 libere din proteine se dozează prin metoda van Slyke (v. „Amino-acizi").

Proteinele naturale sînt optic active şi anume sînt toate levogire, deşi amino-acizii, din care sînt compuse, sînt unii dextrogiri, alţii levogiri.

Din biochimia proteinelor. 1. *Asimilaţia şi sinteza proteinelor.* Se găsesc proteine în fiecare celulă vie. Pentru sinteza lor, respectiv a amino-acizilor care le compun, plantele se folosesc de combinaţii anorganice ale azotului, amoniac şi azotaţi, pe care le extrag din sol. Unele vieţuitoare inferioare, bacteriile de sol, pot folosi chiar azotul molecular.

Tabela 17

Conţinutul aproximativ în proteine al cîtorva materiale animale şi vegetale

Carne de bovine	20%	Grîu; făină integrală	14%
Oase (anhidre)	30	Grîu; făină cernută	11
Piele (anhidră)	95	Porumb	8
Coarne, gheare, păr, mătase	90–100	Orez	8
Produse animale: sînge	20	Fasole Soia	36
lapte	3	Ciuperci (anhidre)	30
ouă de păsări	12	Spanac (anhidru)	25

Animalele nu au facultatea de a asimila combinaţiile anorganice ale azotului, ci sînt nevoite să utilizeze proteinele de origine animală sau vegetală, conţinute în hrana lor. Proteinele nu pot fi însă întrebuinţate ca atare, ci sînt hidrolizate, în timpul digestiei, după cum s-a arătat în alt loc, pînă la amino-acizi. Aceştia difuzează prin peretele intestinului în sînge şi servesc apoi celulelor pentru sinteza proteinelor proprii ale organismului. Numai datorită acestui mecanism, fiecare celulă îşi poate construi proteina ei specifică.

În tabela de mai sus este indicat conţinutul în proteine al cîtorva materiale animale şi vegetale.

Organismul animal nu are putinţa de a-şi constitui rezerve de proteine, cum depune rezerve de grăsimi sau de hidraţi de carbon. Excesul de amino-acizi, conţinut în hrană, este degradat prin acelaşi mecanism care serveşte şi la degradarea normală a unei părţi din proteina proprie, anume prin desaminare în ficat; amoniacul rezultat este eliminat ca uree, prin urină. În cazul cînd hrana nu conţine amino-acizii necesari (calitativ şi cantitativ), sau, în intervalul de timp dintre două digestii, se produce o reconstrucţie a proteinelor organismului. Degradarea, probabil şi reconstrucţia, au loc sub influenţa enzimelor şi sînt reacţii normale şi permanente ale organismului. Ele se observă deosebit de bine în unele împrejurări excepţionale, de exemplu în organismul înfometat: acesta nu încetează de a secreta lapte.

2. Organismul animal nu poate sintetiza decît anumiţi amino-acizi; alţii provin din proteinele hranei, după cum s-a arătat înainte. De aceea nu este suficient ca hrana animalelor să conţină o anumită cantitate de proteine (un anumit procent de azot), ci acestea trebuie să cuprindă o cantitate suficientă

din fiecare amino-acid esențial. Proteinele din lapte, carne, pește, ouă, creier, serum, fibrina, soia și din embrionul de grîu conțin amino-acizii esențiali, în proporție adecvată; aceste proteine pot fi înlocuite unele prin altele fără nici un inconvenient. În schimb hemoglobina, gelatina și multe proteine din vegetale (v. zeina) sînt deficiente în unul sau altul dintre amino-acizii esențiali (p. 380). Folosirea exclusivă în alimentație a acestor proteine duce la tulburări grave (de ex. tulburări nervoase la șobolani cînd lipsește valina). Lipsa amino-acizilor esențiali din proteinele hranei se manifestă spectaculos la animalele tinere a căror creștere încetează sau este încetinită. Simptomele de deficiență dispar dacă se completează dieta cu lapte.

Proteine mai importante. S-a schițat mai sus o clasificare a proteinelor, în *proteine solubile* și *proteine insolubile* sau *proteine fibroase*. O a treia clasă vastă este aceea a *proteidelor* (proteine conjugate) care sînt combinații între o proteină și o componentă neproteică, așa-numita *grupă prostetică*. Acestea sînt mai apropiate prin proprietățile lor de proteinele solubile.

Proteine solubile. 1. *Albumine și globuline animale.* Proteinele din aceste două clase, mult răspîndite în natură, apar adesea împreună și se diferențiază greu unele de altele. *Albuminele* se definesc de obicei ca proteine solubile în apă curată și în soluții diluate de acizi, baze sau săruri, iar ***globulinele*** ca proteine solubile numai în soluții de electroliți.

Proteinele din sînge. Sîngele este o suspensie a unor corpuscule mari, vizibile la microscop, globulele albe și roșii, într-un lichid omogen numit *plasmă.* Globulele roșii conțin toată proteina colorată roșie, hemoglobina. Plasma conține în soluție *fibrinogenul, globuline* și *albumine.* Lichidul rămas după îndepărtarea globulelor și a fibrinogenului se numește *serul sanguin.*

Coagularea sîngelui se datorește transformării fibrinogenului într-un gel ireversibil, *fibrina.* Transformarea fibrinogenului în fibrină este catalizată de o enzimă, *trombina.* Aceasta ia naștere dintr-un precursor, *protrombrina,* printr-un proces complicat.

Globulinele din ser pot fi separate, prin electroforeză, în trei fracțiuni α, β și γ (v. p. 408), care la rîndul lor sînt amestecuri. O importanță deosebită au γ-globulinele, care s-au dovedit identice cu anticorpii din serul sanguin.

Se știe că, în urma infecțiilor cu bacterii sau virusuri, organismul animal devine imun, un timp mai lung sau mai scurt, față de o nouă infecție cu același germen patogen. Imunitatea se datorește apariției de ***anticorpi*** în serul animalului infectat. Substanțele care determină formarea anticorpilor, numite *antigeni*, sînt proteine, produse de bacterii (toxine) sau provenite din acestea sau din virusuri prin dezagregarea lor. Orice proteină străină introdusă prin injecție în organism acționează ca antigen. Chiar unele polizaharide (v. p. 321) și unele substanțe simple ca iodul sau clorura de picril funcționează ca antigeni, dar probabil numai atunci cînd se combină sau se asociază intim cu proteine.

Fiecare proteină funcționînd ca antigen determină, în organismul animalului gazdă, sinteza unui anticorp specific. Acest anticorp formează un precipitat numai cu antigenul care i-a dat naștere. Astfel, hemoglobina de om produce în serul de iepure un anticorp care precipită cu hemoglobina de om, dar nu precipită cu hemoglobina de bovine. Capacitatea organismului

de a produce anticorpi specifici este practic nelimitată. Proteine cu structură modificată artificial, de exemplu proteine din serul de cal cuplate cu un diazo-derivat aromatic conţinînd arsen, produc, după injectare în sîngele iepurelui, un anticorp care precipită numai cu proteina de cal modificată în modul arătat.

Specificitatea anticorpilor se datoreşte unor diferenţe subtile de structură, ce nu sînt cunoscute încă, aşa cum nu este cunoscut decît în principiu mecanismul sintezei proteinelor în organism. Studiul fizico-chimic al γ-globulinelor mai multor specii de animale a arătat că acestea au o greutate moleculară de circa 150 000. Particulele γ-globulinelor au forma unor bastonaşe sau benzi late (240 × 57 × 19 Å) şi sînt compuse fiecare din două catene polipeptidice mai grele (G; gr. mol. circa 50 000) şi două mai uşoare (U; gr. mol. 25 000). Cele două catene G (lungime circa 120 Å) sînt unite între ele, cap la cap, şi fiecare dintre ele este legată lateral de cîte o catenă U, prin legături de disulfură, S—S. Fiecare particulă de γ-globulină are două puncte de fixare pentru antigeni, situate în catenele U, la cele două margini extreme ale particulei.

Proteinele din muşchi. Muşchii vertebratelor conţin 15—20% proteine. Acestea se împart în proteine insolubile, cu funcţiune structurală, şi proteine solubile, dintre care unele au funcţiune contractilă, iar altele enzimatică. Toate aceste proteine pot fi extrase cu soluţii saline, în care sînt solubile. Au fost izolate: *miogenul, miosina, globulina X, stroma musculară, tropomiosina* şi *actina*.

Miogenul este un amestec de cel puţin trei proteine, cu caracter de albumine şi globuline. Miogenul conţine enzimele esenţiale ale muşchiului: fosforilaza, fosfoglucomutaza, aldolaza şi dehidrogenaza fosfatului de glicerinaldehidă.

Miosina şi actina sînt proteinele care asigură funcţiunea contractilă a muşchiului. Tropomiosina este o proteină unitară, cu greutatea moleculară 130 000 sau 65 000. Este probabil că miosina este un polimer al tropomiosinei.

Dacă se presează o soluţie salină de miosină, printr-un orificiu fin, în apă curată, această proteină se precipită sub formă de fibre, care arată un spectru identic, pînă în cele mai mici amănunte, cu al α-keratinei, iar după alungire cu al β-keratinei. Spectrul α-keratinei a putut fi decelat şi în muşchiul nevătămat.

Contracţia musculară a fost atribuită unei treceri a miosinei de la forma α la forma supercontractată (Astbury) sau de la forma β la forma α (Pauling şi Corey). Dovezile experimentale prezentate pînă astăzi nu sînt concludente, este însă probabil că fenomenul contracţiei musculare se bazează pe o modificare a conformaţiei macromoleculelor. Miosina acţionează ca o enzimă asupra acidului adenosin-trifosforic, din care detaşează un ion de fosfat transformîndu-l în acid adenosin-difosforic. Reacţia aceasta constituie una din fazele procesului de transformare a energiei chimice în energie mecanică, în muşchi, cunoscută fiind natura bogată în energie a legăturii restului de fosfat în acidul adenosin-trifosforic (v. „Acidul adenosin-trifosforic").

Alte albumine şi globuline animale. Proteinele principale din albuşul de ou sînt: o albumină *(ovalbumina)*, o globulină şi două proteide: o flavoproteină *(conalbumina)* şi o mucoidă *(ovomucoida)*. Aceasta din urmă este responsabilă pentru proprietatea albuşului de ou de a „trage fire". Albumina din ou cristalizează deosebit de uşor, dar este dovedit prin electroforeză că ea este un amestec de mai multe proteine.

Principala proteină din lapte este o fosforproteidă, *caseina* (v. acolo). Filtratul rămas după precipitarea acesteia, zerul, conţine *lactalbumină* şi *lactoglobulină*. Ultima se obţine uşor în stare cristalizată (β-*lactoglobulină*) şi a fost mult studiată; pare să fie un compus unitar.

2. *Proteine vegetale. Globulinele vegetale* sînt mult răspîndite în natură, alături de albumine. Vom menţiona globulinele din seminţele oleaginoase, cum sînt: *edestina* din sămînţa de cînepă, *excelsina* din nuca braziliană, *amandina* din migdale şi *corilina* din alune, apoi globulinele din

leguminoase, de ex.: *faseolina* din fasole, *legumina* din mazăre, precum şi *globulinele* din cartofi, tomate, spanac etc. Toate au configuraţii globulare; soluţiile lor au viscozitate mică şi coagulează mai greu decît globulinele animale.

Proteine din cereale. Proprietatea grîului de a da o făină panificabilă se datoreşte caracterului special al proteinelor din endospermul, bogat în amidon, al seminţelor acestei cereale. Proprietăţile lipicioase, elastice, ale acestor proteine dau aluatului facultatea unică de a reţine bioxidul de carbon format în cursul fermentaţiei, ceea ce duce la structura spongioasă, binecunoscută, a pîinii.

Proteina din grîu, *glutenul* (care mai conţine hidraţi de carbon şi lipoide) se obţine prin frămîntarea făinei într-un curent de apă; aceasta antrenează granulele de amidon, lăsînd glutenul sub forma unei mase lipicioase, cu aspectul cauciucului. Spre deosebire de celelalte proteine vegetale, glutenul este insolubil în apă şi în soluţii saline. Cercetarea clasică a glutenului (Osborne, 1907) a dus la concluzia că el este un amestec de două proteine: *glutenina* şi *gliadina*. Cea din urmă este (singura proteină) solubilă în alcool de 70% şi poate fi astfel separată de glutenină. Glutenina este solubilă în hidroxizi alcalini foarte diluaţi şi poate fi precipitată din soluţie prin acidulare. S-a stabilit mai tîrziu că aceste două fracţiuni nu sînt nicidecum proteine unitare, ci amestecuri complexe. Cum separarea completă a acestor proteine nu a fost încă efectuată, este necesar a menţine provizoriu vechea clasificare.

Gliadina din grîu se distinge prin conţinutul ei mare în acid glutamic (40%). Grupele COOH din resturile de acid glutamic sînt amidificate, aşa că gliadina, spre deosebire de glutenină, nu este o proteină acidă.

Cel mai bine au fost studiate gliadinele, numite şi *prolamine*, din diferite cereale, de exemplu *hordeina* din orz *(Hordeum vulgare)* şi *zeina* din porumb *(Zea mais)*. Aceste proteine sînt incomplete din punct de vedere alimentar. Astfel zeina nu conţine lisină şi este săracă în triptofan (v. tabela 15). De aceea folosirea porumbului (care nu conţine glutenină) ca aliment unic duce la tulburări grave (complicate uneori şi prin lipsa nicotinamidei; v. acolo). Gluteninele au o valoare alimentară aproape întreagă. În consecinţă orezul (care nu conţine o gliadină) este un aliment mai valoros decît porumbul.

3. *Proteine bazice din nucleoproteide. Protaminele* se găsesc legate de acizii nucleici în sperma peştilor. Protaminele au greutăţi moleculare mici şi compoziţii simple. Astfel *salmina* din somon *(Salmo salar)* are greutatea moleculară 8 000 şi conţine 40 resturi de arginină, 7 de serină, 4 de prolină, 3 de glicocol, 2 de valină şi cîte unul de izoleucină şi alanină. Alte protamine conţin, în afară de arginină, proporţii mari de histidină. Din cauza acestui conţinut mare de amino-acizi bazici, protaminele sînt puternic bazice. Nu sînt denaturabile şi nu sînt hidrolizate de pepsină (fiindcă nu conţin tirosină şi fenilalanină).

Histonele, de asemenea bazice, au o compoziţie mai complicată şi o greutate moleculară mai mare decît protaminele, apropiindu-se de proteinele obişnuite. Histonele se găsesc în nucleele celulelor, combinate, ca şi protaminele, cu acizi nucleici sub formă de nucleoproteide. La încălzire coagulează numai în prezenţa electroliţilor şi numai parţial. Sînt hidrolizate de pepsină.

4. *Proteine fiziologic-active.* În organismele vii se găsesc nenumărate proteine ce intervin în procese fiziologice esenţiale. După activitatea lor fiziologică, aceste proteine se împart în mai multe clase.

a. Enzimele. Catalizatorii organici produşi de celulele vii sînt, fără excepţie, proteine. Reacţiile catalizate de enzime vor fi tratate într-un capitol special (v. „Enzime şi reacţii enzimatice"). Un număr de enzime printre care

aldolaza din mușchi, β-galactozidaza din *Escherichia Coli*, fosforilaza glicogenului din mușchi, catalaza din ficatul de bovine, fumaraza din mușchiul cardiac de porc și o serie de dehidrogenaze au fost cercetate prin metodele fizico-chimice descrise mai sus. Au fost determinate greutățile moleculare și numărul de subunități sau de catene polipeptidice ce iau naștere la denaturare, iar în unele cazuri și succesiunea amino-acizilor în catene.

Ca exemplu vom menționa *dehidrogenaza acidului lactic* (DAL) care apare în toate țesuturile animale și catalizează (folosindu-se de codehidraza I) transformarea reversibilă a acidului piruvic în acid lactic (p. 257). Greutatea moleculară este de circa 130 000. În unele țesuturi au fost găsite cinci DAL, separabile prin electroforeză și diferite prin conținutul lor în amino-acizi și prin proprietățile lor imunologice și enzimatice. S-a găsit pe de altă parte că DAL disociază, în prezență de clorhidrat de guanidină, în patru subunități identice cu gr. mol. 34 000. Fiecare specie animală conține două DAL. Una se găsește mai ales în mușchi, cealaltă în inimă. Dacă se notează subunitățile celei dintîi cu M și ale celei de-a doua cu I, cele două DAL vor avea formulele M_4 și I_4. Prin disociere și reasociere (renaturare) pot deci lua naștere cele cinci DAL hibride (numite și izozime) observate. Acestea au compozițiile: I_4, I_3M, I_2M_2, IM_3, M_4 (T. Wieland; Markert, 1961).

b. Hormonii sînt, după cum se știe, produși de secreție internă ale unor glande sau țesuturi, care reglează în concentrații foarte mici anumite funcțiuni în organismul animal. Unii hormoni au molecule mici neproteice, de exemplu: adrenalina, hormonii sexuali, hormonii corticoizi etc. O altă clasă de hormoni sînt peptide compuse dintr-un număr relativ mic de amino-acizi. Printre aceștia se numără *hormonii hipofizari*. Hipofiza este o glandă cu greutate de circa 0,7 g, situată la baza creierului și care produce, în cele trei regiuni ale ei, un număr de hormoni de importanță vitală.

Lobul anterior al hipofizei secretează: *hormonul tireotrop*, care stimulează secreția glandei tiroide, *hormonul adrenocorticotrop* (ACTH), care stimulează secreția hormonilor produși de cortexul glandelor suprarenale, *hormonul luteotrop* sau *lactogen (prolactina)*, care provoacă secreția laptelui în glanda mamară și *hormonul somatotrop* sau *hormonul creșterii*, care exercită un control asupra dimensiunilor corpului animalelor. Tot lobul anterior al hipofizei produce cei doi *hormoni gonadotropi* (hormonul stimulării dezvoltării foliculului în ovar și hormonul luteinizării, care reglează formarea carotinoidelor în ovar și producția hormonilor sexuali masculini).

Lobul posterior al hipofizei secretează *oxitocina*, hormonul contracției uterului la naștere și *vasopresina*, hormonul antidiuretic, care provoacă creșterea presiunii arteriale. Lobul median al hipofizei generează *hormonul melanofor (intermedin)*, care determină pigmentarea pielii la animale și la om (lipsa sa duce la albinism).

Hormonii lobului anterior al hipofizei nu acționează direct asupra organelor, ci rolul lor constă în stimularea altor glande pentru producerea hormonilor (neproteici) responsabili pentru funcțiunile fiziologice respective. Astfel producția de hormoni sexuali (v. acolo), de hormoni ai cortexului glandelor suprarenale și de tiroxină, hormonul glandei tiroide, este controlată de hormonii hipofizari respectivi. Pe de altă parte, producția hormonilor hipofizari este inhibată de introducerea în organism, în cantități excesive, a hormonilor secundari, de exemplu, a hormonilor sexuali.

Despre structura oxitocinei și a vasopresinei s-a vorbit înainte (p. 404). Hormonul adrenocorticotrop (ACTH), numit și *corticotropină*, izolat din hipofize de porc, a fost separat, în cursul operațiilor de purificare prin cromatografie și alte metode, în două componente numite *corticotropine A* și *B*. Corticotropina A are gr. mol. 4567 și este compusă dintr-o singură catenă polipeptidică de 39 resturi de amino-acizi, cu serină la marginea aminică și fenilalanină la marginea carboxilică. Succesiunea tuturor amino-acizilor a fost determinată. Corticotropina B pro-

vine din corticotropina A prin pierderea a 11 resturi de amino-acizi de la marginea carboxilică; ea posedă deci numai 28 amino-acizi în catena ei.

Corticotropina A a fost sintetizată, întîi parţial apoi total. Produsul sintetic s-a dovedit identic, în ce priveşte activitatea fiziologică, cu hormonul natural (K. Hofmann, 1962; Schwyzer, 1963).

Hormonii hipofizari, izolaţi industrial din glande de animale (porc, balenă etc.), de ex. ACTH-ul, se aplică în medicină. Se utilizează pentru scopuri terapeutice şi oxitocină sintetică (v. p. 404), mai pură şi mai unitară decît cea obţinută prin extracţie.

Insulina, hormonul secretat de anumite părţi ale pancreasului, numite insulele lui Langerhans, a fost izolată pură (Banting şi Best, 1922) şi apoi cristalizată (Abel, 1925). Despre structura insulinei, v. p. 421.

Sub influenţa acizilor, insulina suferă denaturare, dar bazele regenerează forma iniţială, fiziologic activă (p. 427). Agenţii care desfac legăturile S—S denaturează insulina ireversibil. Insulina formează compuşi cu metalele bivalente; din pancreas se izolează de obicei compusul cu ioni de zinc, frumos cristalizat. Insulina este digerată de pepsină şi de chimotripsină, dar nu este decît slab atacată de tripsină.

Maladia numită diabet se datoreşte unei insuficiente producţii de insulină în pancreas şi se manifestă între altele prin creşterea concentraţiei glucozei în sînge peste limita normală de 0,1% (hiperglicemie). Afară de aceasta apare glucoză în urină (glucozurie) şi în unele forme de diabet apar acid acetilacetic şi acetonă în sînge (acidoză). Injectată, insulina face să dispară aceste simptome. Efectul produs este însă trecător, de aceea tratamentul cu insulină trebuie continuat fără întrerupere.

c. Toxine. Multe substanţe toxice produse de plante şi animale sînt proteine. Cîteva dintre ele au fost obţinute pure şi unele chiar cristalizate.

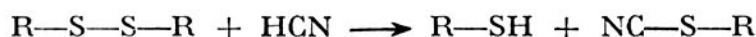
O deosebită importanţă practică au toxinele produse de germenii bolilor infecţioase. *Toxina difteriei* este o proteină de tipul globulinelor, cu greutatea moleculară 74 000. *Toxina tetanosului* a fost obţinută cristalizată, la fel şi aceea produsă de *Clostridium botulinum.* Aceste toxine sînt antigeni tipici, care provoacă formarea de anticorpi (antitoxine) în organismele animalelor superioare.

Veninurile şerpilor, albinelor şi viespilor au de asemenea compoziţia unor proteine.

Proteine insolubile (fibroase). Proteinele insolubile din scheletul şi din tegumentele exterioare ale animalelor nu sînt hidrolizate în stare nativă de enzimele proteolitice (şi deci nu au valoare alimentară) şi nu au acţiune antigenică. Spectrele de raze X ale acestor proteine indică structură fibrilară (p. 423).

Keratinele, proteinele din epidermă, păr, pene, unghii, copite şi coarne, se disting printr-un conţinut mare de sulf (3% în păr şi lînă), ceea ce corespunde cu 11—12% cistină. Keratinele sînt insolubile în apă atît rece cît şi caldă, precum şi în soluţii saline. Din cauza aceasta keratinele prezintă o mare inerţie faţă de agenţii chimici, precum şi faţă de enzime.

Keratina din păr etc. poate exista, ca multe alte proteine, în trei forme: α, β şi o formă amorfă. Insolubilitatea keratinei se datoreşte unor legături transversale S—S între catene polipeptidice diferite sau între porţiuni ale aceleiaşi catene polipeptidice. Nu este încă posibil să se precizeze poziţia acestor legături, dar ele sînt de aşa natură încît nu influenţează spectrul de raze X. Prezenţa grupelor S—S în keratină se recunoaşte prin diferite reacţii. Astfel, părul şi lîna se dizolvă uşor în soluţii apoase de sulfuri alcaline, care reduc grupele S—S la 2 S—H. Acidul tioglicolic şi cianurile alcaline au o acţiune similară:

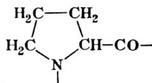


$$R—S—S—R + HCN \longrightarrow R—SH + NC—S—R$$

Legătura S—S poate fi ruptă şi oxidativ, cu apă oxigenată sau cu peracizi (v. insulina). Keratina solubilizată prin agenţi reducători sau oxidanţi este hidrolizabilă prin enzime proteolitice.

Fibroina, componenta fibroasă din mătasea naturală, se găsește în acest material înconjurată cu o componentă amorfă, cleioasă, *sericina*, care reprezintă cca. 30 % din greutatea totală. Aceasta se îndepărtează prin fierbere cu apă și săpun. În cele două glande ale viermelui de mătase *(Bombix mori)*, proteinele sînt conținute sub formă de soluție concentrată, vîscoasă. În această soluție macromoleculele fibroinei sînt neorientate. Ele suferă o primă orientare în orificiul îngust al glandei și o alta în operația de etirare a firului, pe care viermele o efectuează cu lăbuțele sale (comparați cu fabricarea mătăsii artificiale). În această stare întinsă se stabilesc legăturile de hidrogen transversale între macromolecule și totodată apare și spectrul de raze X.

Colagenul este componenta principală a țesuturilor conjunctive, tendoanelor, ligamentelor, cartilajelor, pielii (corium), oaselor, solzilor de pește etc. Există de aceea numeroase varietăți de colagen. Colagenul are o compoziție deosebită de a keratinei și fibroinei, căci este bogat în glicocol, prolină și hidroxiprolină, nu conține cistină și triptofan, și conține numai puțină metionină și tirosină. Colagenul dă un spectru de raze X de un tip diferit de-al celorlalte proteine fibrilare, cu o perioadă de identitate, paralelă cu axa fibrei, de 2,86 Å pentru un rest de amino-acid. Deosebirile acestea se datoresc proporției mari de resturi de prolină (aproape o pătrime, v. tab. 15) care, după cum se poate arăta cu ajutorul modelelor, fac imposibile atît conformația elicei α, cît și conformațiile plane ale formelor β. Pe de altă parte, restul de prolină neposedînd o legătură NH, el nu poate dezvolta legătura de hidrogen necesară pentru stabilitatea elicei α.



Din diferite țesuturi bogate în colagen, s-a reușit să se izoleze, prin extracție blîndă, un colagen solubil, cu gr. mol. circa 300 000. Acesta disociază în trei subunități (două α_1 și una α_2), compuse fiecare din cel puțin patru catene polipeptidice, unite între ele prin legături de ester sau alte legături similare. În fibra de colagen, cîte trei catene polipeptidice, fiecare avînd conformația unei elice de stînga, sînt răsucite împreună, formînd o elice comună de dreapta ce seamănă schematic cu un cablu format din trei sîrme. Între cele trei catene se stabilesc legături de hidrogen intermoleculare, între grupele OH ale hidroxiprolinei și glicocol.

Prin încălzire prelungită cu apă, colagenul întîi se îmbibă, apoi se dizolvă transformîndu-se în *gelatină* sau *clei*. În această operație o parte din legăturile peptidice se rup; de aceea gelatina este polidispersă (gr. mol. 70 000—90 000). Colagenul nu este digerat de pepsină și tripsină; după transformare în gelatină, hidroliza are loc ușor.

Gelatina se dizolvă în apă la ușoară încălzire, formînd soluții vîscoase. Acestea se transformă, la răcire, în *geluri* rigide, elastice *(piftii)*, în care concentrația de gelatină este mică, numai 2—3%. Conținutul de 97—98% apă, al piftiilor, nu este datorit numai unei hidratări a grupelor COO^- și NH_3^+, căci acestea nu pot lega decît 30—60 % apă. Imobilizarea apei în gelurile de gelatină se datorește formării unor rețele neregulate de macromolecule polipeptidice filiforme, ce umplu tot spațiul disponibil. În multe privințe apa aceasta „imobilizată" a gelului se comportă ca apă liberă, avînd același punct de topire și aceeași capacitate de a dizolva săruri ca aceasta. Gelatina nu este precipitată de electroliți.

Elastina constituie țesutul fibros, cu o elasticitate comparabilă cu a cauciucului, a arterelor și a unora dintre tendoane, cum este de exemplu tendonul de la ceafa boului (ligamentul nuchae; acesta conține însă și fibre de colagen). Elastina nu se transformă în gelatină la fierbere cu apă și este digerată de tripsină. Ca și colagenul, fibrele de elastină sînt compuse din amino-acizi simpli, mai ales leucină, glicocol și prolină, și nu conțin hidroxiprolină, alanină, amino-acizi dicarboxilici, triptofan, nici histidină.

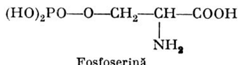
Spongina este proteina fibroasă din buretele de mare, *conchiolina*, aceea din scoici, iar *gorgonina*, aceea din mărgean. Ultima dă prin hidroliză acid iodgorgoic.

Proteide (Proteine conjugate). Reprezentanții acestei clase sînt, după cum s-a mai spus, combinații între o proteină și o componentă neproteică, numită *grupă prostetică*. Proteidele sînt substanțe cu mare însemnătate fiziologică. După natura grupei prostetice se disting mai multe clase:

1. *Fosforproteide.* Compușii azotați din lapte sînt, în majoritatea lor, fosforproteide, numite *caseină* (78% în laptele de vacă). Alături de acestea apar și proteine (17%) (α-lactalbumina, β-lactoglobulina, alte albumine și globuline). Caseina este insolubilă în acizi; proteinele rămîn în zer, după precipitarea caseinei cu acizi. Restul de 5% din azot este conținut sub formă de substanțe neproteice.

Caseina nu este o substanță unitară ci a fost separată, prin electroforeză și cromatografie, în mai multe fracțiuni, dintre care patru sînt mai importante (α_{s_1}, α_{s_2}, β și ϰ). Greutățile moleculare variază între 16 500 și 27 000.

Caseinele din lapte conțin toți amino-acizii esențiali din punct de vedere alimentar, dar proporțiile lor variază de la o specie animală la alta. Caseina conține circa 0,9% fosfor, legat sub formă de ester fosforic de grupe CH_2OH ale serinei. Prin hidroliza blîndă a caseinei brute, cu acid clorhidric, se obține *fosfoserina*:



Fosfoserină

Resturile de acid fosforic conferă caseinei caracter acid (punct izoelectric 4,6).

Caseinele din lapte au în stare nativă, probabil, conformație globulară, căci viscozitatea laptelui nu este mult mai mare decît a apei. Caseina nu coagulează la încălzire. Caseina precipitată cu acizi are însă conformație fibroasă și proprietățile unui adesiv (clei), cu foarte bună rezistență mecanică.

ϰ-Caseina (gr. mol. 19 000), spre deosebire de celelalte caseine, este solubilă ca sare de calciu. Ea formează complecși solubili cu celelalte caseine; acestea precipită la adăugare de ioni de Ca^{2+}, în timp ce ϰ-caseina rămîne în soluție. Catena polipeptidică a ϰ-caseinei conține 165 ± 5 amino-acizi. ϰ-Caseina este singura dintre caseine care conține zaharuri (este deci și o glicoproteidă) și este singura caseină atacată de cheag. *Cheagul*, numit și *renină*, este o enzimă ce apare în sucul stomacal al mamiferelor tinere. Cheagul din stomacul al patrulea al vițelului a fost obținut cristalizat. Sub acțiunea cheagului, ϰ-caseina este hidrolizată (la *pH* 6,8) în *para-ϰ-caseină* insolubilă și o glicopeptidă ușor solubilă. Cheagul este deci o enzimă proteolitică (pepsina și chimotripsina produc o hidroliză însoțită de precipitare similară). Para-ϰ-caseina este componenta principală a brînzei. Ea conține toți amino-acizii aromatici precum și toată arginina și cistina din ϰ-caseina inițială. Greutatea moleculară a glicopeptidei solubile, ce ia naștere, ca produs secundar sub acțiunea cheagului, alături de para-ϰ-caseină, este circa 7500. Ea conține toate resturile de zaharuri din ϰ-caseina inițială.

Fosforproteidele din ouă, *vitelinele*, sînt mult asemănătoare caseinelor și ele au aceeași funcțiune fiziologică, anume aceea de a furniza embrionului sau animalului tînăr amino-acizii și fosforul necesar dezvoltării.

2. *Lipoproteide.* Serul sanguin conține o serie de combinații ale proteinelor cu fosfatide, precum și cu sfingomielină. Se găsesc de asemenea lipoproteide în membranele celulelor și în elementele structurale ale celulelor, cum sînt granulele și mitocondriile. *Carotinoidele* formează cu proteinele lipoproteide colorate. Printre acestea este deosebit de importantă *purpura vizuală* din retină, necesară vederii în timpul nopții (v. „Carotinoidele").

3. *Glicoproteide și mucoproteide.* Din clasa aceasta fac parte numeroase substanțe de origine animală, compuse dintr-un hidrat de carbon și o proteină. Hidrații de carbon (grupele prostetice) din aceste substanțe sînt polizaharide care conțin întotdeauna resturi de N-acetil-hexozamină, alături de resturile altor monozaharide sau acizi uronici. Asemenea polizaharide conținînd acetil-hexozamine au fost numite *mucopolizaharide*; cîteva dintre ele au fost descrise înainte (p. 322).

Se numesc glicoproteide, proteidele ce conţin mai puţin decît 4% şi mucoproteide sau *mucoide* cele ce conţin mai mult decît 4% polizaharidă. (Termenul vechi de mucine are numai o semnificaţie fiziologică, nu chimică.)

Printre glicoproteide se numără albuminele din ou şi din ser, precum şi unele globuline din ser care conţin hidraţi de carbon.

Mucoidele se împart în solubile, insolubile şi acide. Din prima categorie fac parte: mucoida grupei sanguine A, mucoida din salivă, din ou (ovomucoida), din bacilul antrax şi hormonul gonadotrop din urină. Printre cele insolubile vom menţiona: ovomucoida β, proteida reziduală din umoarea sticloasă şi capsula cristalinului. O mucoidă acidă (a cărei componentă polizaharidică conţine N-acetil-glucozamină şi acid gluconic) este mucoida secretată de glanda submaxilară.

Mucopolizaharidele de tipul acidului hialuronic din umoarea sticloasă a ochiului şi din cordonul ombilical apar în celule sub formă de combinaţii slabe cu proteine, care au caracter de mucoproteide. O combinaţie similară a acidului condroitin-sulfuric cu colagenul formează componenta principală a cartilajelor.

Mucoidele nu au putut fi obţinute cristalizate şi multe materiale descrise ca mucoide sînt probabil neunitare sau impure. Soluţiile mucoidelor sînt extrem de vîscoase, ceea ce indică o formă alungită a moleculelor. Mucoidele sînt rezistente la denaturare prin încălzire; această proprietate serveşte la separarea lor de alte proteine. Mucoidele au adesea în organismul animal rolul de membrane sau bariere vîscoase, precum şi acela de cimenturi.

4. *Cromoproteide şi metaloproteide. Hemoglobinele,* pigmenţii respiratori din sîngele vertebratelor şi al cîtorva animale inferioare, au toate aceeaşi grupă prostetică *hemul* şi se deosebesc numai prin componenta proteică, *globina*. Aceasta variază de la o specie la alta, ceea ce se recunoaşte nu numai prin reacţiile serologice ale diferitelor hemoglobine, dar şi prin forma cristalină, solubilitatea şi conţinutul în amino-acizi.

Hemoglobinele vertebratelor au greutăţi moleculare 65 000—68 000 şi conţin patru molecule de hem deci patru atomi de fer la mol (circa 4% hem şi 96% globină în greutate). Hemoglobina animalelor inferioare din clasa ciclostomatelor are greutatea moleculară 17 500.

Se cunosc mai multe varietăţi de hemoglobină, de exemplu *hemoglobina A* (HB-A) a omului normal adult, *hemoglobina F* (HB-F) a fetusului şi o serie de hemoglobine patologice. Succesiunea amino-acizilor în aceste proteide este cunoscută.

Hemoglobina A (gr. mol. 64 458) este compusă din patru catene polipeptidice, identice două cîte două, numite catene α şi β. HB-A are deci formula $\alpha_2\beta_2$. În hemoglobina umană mai apare o componentă minoră, HB-A_2, cu compoziţia $\alpha_2\delta_2$, iar HB-F are compoziţia $\alpha_2\gamma_2$. Toate hemoglobinele conţin deci o catenă comună, α. Fiecare catenă polipeptidică este legată de o moleculă de hem. Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că cele patru catene polipeptidice sînt elice α, cu structură terţiară complicată şi sînt împreunate într-o structură cuaternară bine determinată (v. p. 426).

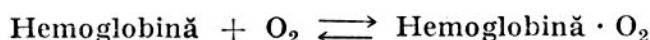
Hemul poate fi separat de globină, cu acizi diluaţi sau cu piridină şi chiar cu apă curată, la diluţie mare. Separarea aceasta întîmpină dificultăţi experimentale fiindcă globina se denaturează uşor, iar hemul se oxidează extrem de uşor la aer. Globina are caracter bazic, din cauza conţinutului ei mare în histidină şi lisină. Legătura dintre globină şi hem se stabileşte prin intermediul ferului din molecula acestuia din urmă, după cum se arată mai jos. Hemul se recombină cu globina, regenerînd o hemoglobină cu proprietăţi identice în multe privinţe cu cele iniţiale.

Hemul este o combinaţie complexă a ferului bivalent cu un colorant, *protoporfirina*. Se numesc *hemine*, combinaţiile analoage cu fer trivalent (hemina obişnuită mai conţine şi un ion de clor; *hematina* conţine un ion hidroxil, pentru satisfacerea celei de-a treia valenţe a ferului) (v. cap. „Grupa pirolului. Colorantul sîngelui").

Combinaţia dintre hem şi globină denaturată poartă numele de *hemocromogen* (acelaşi nume se foloseşte şi pentru combinaţiile hemului cu alte baze, de exemplu cu hidrazină sau cu piridină). Prin oxidarea ferului din hemoglobină la starea trivalentă (cu permanganat, cloraţi, nitrobenzen) se formează *methemoglobina*. Methemoglobina apare în sînge şi în urină în intoxicaţiile cu nitro-derivaţi şi cu amine aromatice.

Hemoglobina are funcţiunea fiziologică importantă de a transporta oxigenul în organismul animal. Hemoglobina formează cu oxigenul molecular o combinaţie slabă, uşor disociabilă, *oxi-hemoglobina*, de culoare roşie mai deschisă. Aceasta ia naştere atunci cînd presiunea parţială

a oxigenului este mare, de exemplu în plămîn, şi se disociază la presiune parţială mică (în capilarele sanguine), punînd oxigenul în libertate:



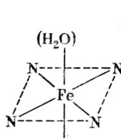
$$\text{Hemoglobină} + O_2 \rightleftarrows \text{Hemoglobină} \cdot O_2$$

Oxigenul liberat în capilarele sanguine difuzează în ţesuturi, unde serveşte în reacţiile de oxidare. În oxi-hemoglobină ferul este tot bivalent, ca în hemoglobină. Numai hemoglobina nativă poate lega, în acest mod, oxigenul; nici methemoglobina, nici hemocromogenii nu au această proprietate.

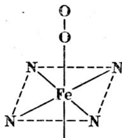
La fel ca o moleculă O_2, dar mult mai strîns, se poate combina cu ferul din hemoglobină şi o moleculă de CO. Acţiunea toxică a oxidului de carbon asupra organismului animal se datoreşte acestei blocări a grupei prostetice a hemoglobinei, care nu îşi mai poate îndeplini funcţiunea normală. *Carboxi-hemoglobina* este, ca şi oxi-hemoglobina, o combinaţie reversibilă şi trece în oxi-hemoglobină, cînd concentraţia parţială a oxigenului este mare.

Hemoglobina, oxi-hemoglobina şi carboxi-hemoglobina au spectre de absorbţie caracteristice care servesc curent pentru identificarea acestor combinaţii.

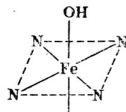
Molecula porfirinei este plană, iar ferul este situat în mijlocul moleculei, legat de patru atomi de azot. De o parte a planului acestei molecule se află globina (legată de fer, printr-un rest de histidină), de partea cealaltă o moleculă de apă, molecula de oxigen sau un anion (în aşa fel încît ferul are o înconjurare octaedrică):



Hemoglobină



Oxi-hemoglobină



Methemoglobină

Muşchii conţin o cromoproteidă, *mioglobina*, mult asemănătoare hemoglobinei, dar avînd greutatea moleculară circa 17 200 şi un singur mol de hem în moleculă. Despre structura mioglobinei v. p. 426. Rolul mioglobinei este acela de a constitui o rezervă de oxigen, disponibil pentru oxidările celulare. Se găseşte mioglobină multă mai ales în muşchii ce au de efectuat mişcări ritmice, cum sînt muşchii inimii şi muşchii pectorali, ce servesc la zbor, ai păsărilor.

Un număr de *oxidaze*, mult răspîndite în organismele vii, sînt cromoproteide înrudite cu hemoglobina, dar deosebite de aceasta prin funcţiunile lor fiziologice. Toate conţin drept grupă prostetică un complex al ferului cu protoporfirină. Din categoria aceasta fac parte *catalaza* şi *peroxidaza*, două enzime care catalizează reacţiile apei oxigenate; *citocromul c* joacă un rol deosebit de important în oxidările din celule, la fel *fermentul respirator roşu* al lui Warburg *(citocrom-oxidaza)*. Toate aceste enzime au fost izolate în stare cristalizată (altele două, citocromii *a* şi *b*, au fost identificate prin spectrul lor). (Despre acţiunea lor enzimatică, v. cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Metaloproteide. Pigmenţii respiratori din sîngele moluştelor şi al artropodelor (melci, crabi, homari, caracatiţe, scorpioni etc.), numiţi *hemocianine*, sînt proteide conţinînd *cupru*. Acest metal pare să fie legat direct de proteină şi nu prin intermediul unei grupe prostetice organice. Cuprul poate fi eliminat cu acid cianhidric şi reintrodus cu clorură cuproasă. Hemocianinele se caracterizează prin greutăţi moleculare imense, variind între 500 000 şi 10 000 000. Ele nu sînt conţinute în corpuscule, ca hemoglobinele, ci sînt dizolvate în plasma sanguină. Cuprul este legat de proteină probabil ca ion monovalent. În stare neoxigenată, hemocianinele sînt incolore sau gălbui, în stare oxigenată ele sînt albastre. La micşorarea presiunii parţiale de oxigen, oxi-hemocianinele elimină oxigenul absorbit.

Pigmentul respirator al ascidiilor conţine *vanadiu*.

Alte *cupru-proteide* importante sînt enzimele din clasa *fenol-oxidazelor* (v. cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Multe alte enzime conțin metale (în afară de fer și cupru), de ex. *zinc, magneziu, vanadiu* și *mangan* (despre funcțiunea probabilă a metalului v. cap. „Enzime și reacții enzimatice").

5. *Nucleoproteide.* Nucleoproteidele ocupă un loc special și deosebit de important printre proteide; ele se găsesc în toate celulele vii, inclusiv bacteriile, și în virusuri. Ele sînt componente esențiale ale nucleelor, dar apar și în afara nucleelor, în plasma celulară, precum și în multe sucuri și secreții ale organismului animal: lapte, fiere etc. Deosebit de bogate în nucleoproteide sînt organele în construcția cărora nucleele ocupă un loc mare, anume glandele cum sînt timusul, pancreasul, splina, ficatul, apoi leucocitele și spermatozoizii (substanța uscată a acestora conține 50—80% nucleoproteide). În nucleele celulelor se disting anumite filamente, numite *cromosomi*, care se colorează deosebit de intens cu coloranți organici și sînt compuse aproape exclusiv din nucleoproteide (v. p. 750).

Spre deosebire de alte clase de proteide, grupele prostetice ale nucleoproteidelor, *acizii nucleici*, sînt compuși macromoleculari. Structura acizilor nucleici precum și rolul lor în sinteza proteinelor vor fi descrise în alt loc (v. cap. „Acizi nucleici. Coenzime nucleotidice").

Componentele proteice ale nucleoproteidelor, protaminele și histonele au caracter bazic (v. mai sus) și sînt legate de acizii nucleici ca săruri. Soluțiile nucleoproteidelor sînt foarte vîscoase, ceea ce indică conformație alungită a particulelor, o concluzie ce se confirmă și prin alte metode. Au fost găsite greutăți moleculare de 1,6—2,3 milioane. Analiza cu raze X arată o perioadă de identitate de 3,3 Å pentru un rest de amino-acid, la fel ca în proteinele fibrilare extinse.

Virusuri. Încă de mult se știe că germenii anumitor boli infecțioase nu sînt opriți de filtrele cu pori fini care rețin complet bacteriile. Lichidul conținînd un asemenea *virus* poate transmite boala după filtrare, deși nu se observă în el, la microscop, nici o ființă organizată. Printre maladiile produse de virusuri, unele sînt foarte răspîndite, de ex. turbarea, pojarul, variola, poliomielita, guturaiul, febra galbenă, febra aftoasă a bovinelor etc. De asemenea, unele îmbolnăviri ale plantelor, de ex. mozaicul tutunului, al fasolei și al tomatei se datoresc unor virusuri. Din clasa virusurilor fac parte și *bacteriofagii* sau virusurile bacteriilor.

Cercetarea virusurilor a înregistrat un mare progres, în 1935, cînd W. M. Stanley a reușit să izoleze în stare pură și să cristalizeze, prin metodele obișnuite folosite în chimia proteinelor, virusul mozaicului tutunului. Au putut fi cristalizate apoi și alte virusuri atît ale bolilor plantelor, cît și ale animalelor, stabilindu-se că sînt nucleoproteide.

Virusurile se comportă în unele privințe ca niște proteine, în altele ca ființe vii, ceea ce firește prezintă un mare interes biologic.

Greutățile moleculare ale virusurilor variază în limite largi: 400 000 la virusul febrei aftoase, 4,3 milioane la al febrei galbene, 39,4 milioane la al mozaicului tutunului și 300 milioane la un bacteriofag izolat din stafilococi. Fotografiile cu microscopul electronic arată că particulele virusului mozaicului tutunului au în stare umedă formă de bastoane, de 3000 Å lungime și 170 Å diametru.

Virusul mozaicului tutunului este compus din circa 5% acid ribonucleic și 95% proteină. Cercetări recente cu raze X și cu microscopul electronic au arătat că bastonașele de virus ale mozaicului tutunului sînt goale în interior, prezentînd în tot lungul lor o cavitate cu un diametru de circa 40 Å. În jurul acestui canal central este încolăcită o singură elice de acid ribonucleic, compusă din circa 8000 resturi de nucleotide (v. acolo). Spre exterior sînt fixate de aceste elice, în mod regulat, peste 2000 molecule de proteină, avînd fiecare gr. mol. 17 530. Fiecare moleculă de proteină conține o catenă polipeptidică unică, compusă din 158 de amino-acizi, a căror succesiune a fost determinată.

Virusul poliomielitei are o greutate moleculară de 5,5 milioane, din care 36% reprezintă conținutul în acid ribonucleic.

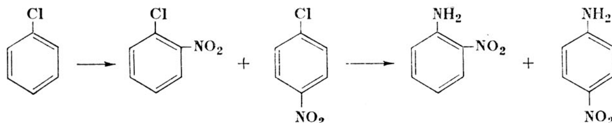
După purificare, respectiv cristalizare, virusurile păstrează, în mare măsură, capacitatea lor de a transmite boala. S-a putut stabili, prin îndepărtarea proteinei, că acidul nucleic (RNA, p. 747) este cel care transmite infecția (poartă informația, v. p. 752). Proteina poate fi înlocuită cu alte proteine, fără ca virusul să-și piardă activitatea. Pentru aceasta este suficient un număr mic de molecule de virus. În cazul virusului variolei și al unor bacteriofagi, infecția se transmite probabil printr-o singură moleculă de virus. Virusurile se înmulțesc numai în interiorul celulelor vii ale gazdei și nu se dezvoltă în medii de cultură de felul celor folosite pentru bacterii și nici în țesuturi moarte. După ce particula de virus pătrunde în celula gazdei, proteina acestei

celule dispare progresiv, iar în schimb virusul se înmulţeşte. La mozaicul tutunului s-a găsit, după patru zile de la inoculare, o cantitate de virus de circa un milion de ori mai mare decît cea introdusă. Virusul se foloseşte nu numai de proteina gazdei, ci şi de energia produsă de procesele metabolice din celula gazdei, pentru a-şi construi propria sa substanţă. Virusurile se comportă deci ca nişte paraziţi foarte rudimentari, cu mare putere de reproducere, dar incapabili să declanşeze procesele metabolice producătoare de energie necesare sintezelor endoergice legate de această reproducere.

5. NITRO-DERIVAŢI ŞI ACIZI SULFONICI AI AMINELOR AROMATICE

Nitro-aniline. Anilina nu se poate nitra în condiţii obişnuite, din cauza oxidabilităţii sale. Acetanilida, în schimb, dă prin nitrare un amestec de multă *p*-nitroacetanilidă şi puţină *o*-nitroacetanilidă. Din aceste nitroacetanilide uşor de separat se obţin, prin hidroliză, nitroanilinele respective (vol. I).

o-Nitroanilina şi *p*-nitroanilina pot fi obţinute din *o*- respectiv *p*-clor-nitrobenzeni (preparaţi la rîndul lor prin nitrarea clorbenzenului) prin încălzirea acestor compuşi, cu o soluţie apoasă concentrată de amoniac, la 160—180° (despre activarea clorului în asemenea reacţii nucleofile v. p. 40):



m-Nitroanilina se prepară prin reducerea parţială a *m*-dinitrobenzenului.

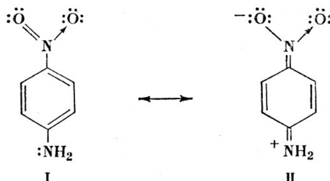
Metodele de mai sus pot fi extinse pentru prepararea dinitro- şi trinitroanilinelor. Astfel, 2,4-dinitroanilina se prepară din 2,4-dinitro-clorbenzen şi amoniac; despre 2,4,6-trinitroanilină sau *picramidă*, v. acolo.

Proprietăţi. *o*-Nitroanilina formează cristale galbene-portocalii, cu p. t. 71°. Cristalele *m*-nitroanilinei (p. t. 114°) şi ale *p*-nitroanilinei (p. t. 147°) sînt galbene.

Grupa nitro exercită în nitro-aniline un efect acidifiant asemănător celui din nitro-fenoli. De aceea, nitro-anilinele sînt *baze mai slabe* decît anilina şi anume *o*-nitroanilina este baza cea mai slabă, iar *m*-nitroanilina este baza cea mai tare, din această serie (v. constantele de bazicitate, p. 25). Sărurile nitro-anilinelor sînt incolore.

Bazicitatea inegală a nitro-anilinelor permite separarea unui amestec al acestor amine, prin neutralizare parţială. Experienţa următoare pune în evidenţă diferenţele de bazicitate dintre nitro-aniline: cîte o soluţie de 0,5 g din fiecare nitro-anilină, în 3 cm^3 de acid sulfuric conc. se toarnă în 200 cm^3 apă. *o*-Nitroanilina se precipită aproape complet, cristalizată, din soluţie galbenă (hidroliză aproape totală); *p*-nitroanilina rămîne dizolvată, dar soluţia devine galbenă (hidroliză parţială, ducînd la o cantitate de amină liberă suficientă pentru a colora soluţia, dar neatingînd limita solubilităţii); *m*-nitroanilina rămîne dizolvată în soluţie incoloră (nu se produce hidroliză).

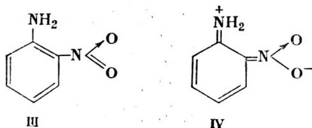
Efectele electronice produse de grupa NO_2 *în nitro-aniline.* Grupa NO_2 exercită, în nucleul aromatic, un efect $-I$ şi un efect $-E$. Acest efect din urmă se amplifică mult cînd grupa NO_2 se află în poziţia *orto* sau *para* faţă de o grupă NH_2, cu efect $+E$, de exemplu:



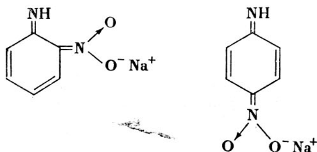
În molecula reală, sistemul de electroni π este într-o mare măsură deplasat în sensul formulei II. Densitatea electronilor neparticipanţi ai grupei NH_2, din *o*- şi din *p*-nitroaniline, fiind astfel micşorată, bazicitatea acestor amine este redusă în comparaţie cu a anilinei. În *m*-nitroanilină, grupa NO_2 nu poate dezvolta un efect $-E$, ci numai un efect $-I$ asupra grupei NH_2; de aceea *m*-nitroanilina este o bază mai tare decît cei doi izomeri ai ei.

La majoritatea compuşilor aromatici *para*-disubstituiţi, momentul electric este egal cu suma momentelor electrice ale compuşilor corespunzători monosubstituiţi. În cazul *p*-nitroanilinei momentul electric ar trebui deci să fie egal cu suma momentului electric al nitrobenzenului (3,96 D) şi al anilinei (1,52 D), adică 5,48 D. Experimental s-a găsit valoarea mai mare: 6,45 D, ceea ce dovedeşte o deplasare considerabilă a sistemului de electroni π, în sensul reprezentat prin formula II.

În mod similar trebuie să admitem că repartiţia electronilor π în *o*-nitroanilină nu este corect reprezentată prin formula III, ci are loc o deplasare considerabilă în sensul formulei IV. La *m*-nitroanilină o deplasare similară nu este posibilă pentru motivul că nu pot exista *meta*-chinone.



o-Nitroanilina formează o sare, intens colorată roşu, iar *p*-nitroanilina o sare galbenă-brună, la tratare cu etoxid de sodiu sau potasiu în soluţie alcoolică; *m*-nitroanilina nu formează o sare similară. Este probabil că cele două săruri colorate au structuri chinoide:



Tendința de formare a unor asemenea săruri este mai accentuată la dinitro- și la trinitroaminele aromatice. Ca exemplu vom menționa 2,4,6,2′,4′,6′-*hexanitro-difenilamina* (obținută prin nitrarea difenilaminei), a cărei sare de amoniu, stabilă în soluție apoasă, a fost folosită drept colorant, sub numele de *aurantia*.

Reacții. Grupa amino din nitro-aniline poate fi alchilată și acilată, dar cu atît mai greu cu cît molecula conține mai multe grupe nitro (cu cît bazicitatea este mai mică). Nitro-anilinele pot fi diazotate (cu atît mai greu cu cît sînt mai puțin bazice), diazotarea necesitînd, la unele nitro-amine aromatice, prezența acidului mineral în concentrație mare. Diazo-derivații obținuți din nitro-aniline au o mare putere de cuplare (vol. I). Prin fierbere cu alcalii, grupa NH_2 din *orto-* și *para*-nitroaniline se elimină ca amoniac, obținîndu-se nitro-fenolii corespunzători.

o-Nitroanilina și *p*-nitroanilina servesc la prepararea celor două fenilendiamine, iar 2,4-*dinitroanilina* (p. t. 180°) servește la fabricarea unor coloranți de sulf.

N-*Nitro*-2,4,6-*trinitro*-N-*metilanilina* (cristale gălbui, p. t. 127°) este un exploziv întrebuințat sub numele de *tetril*. Se obține din dimetilanilină prin nitrare; în timpul acesteia se elimină oxidativ o grupă metil de la azot.

Acizi sulfonici ai anilinei. *Metode de preparare.* Prin sulfonarea anilinei, cu acid sulfuric în exces la 180°, se obține *acidul p-anilinsulfonic* sau *acidul sulfanilic*; o altă metodă de preparare constă în încălzirea sulfatului acid de anilină, în stare solidă, la aceeași temperatură (procedeul „coacerii"; vol. I).

În cel dintîi din aceste procedee ia naștere într-o anumită proporție și *acid m-anilinsulfonic* sau *acid metanilic.* Acest acid se formează la sulfonarea anilinei cu un exces de acid din cauză că, în aceste condiții, grupa NH_2 este în parte transformată în NH_3^+, și această grupă din urmă orientează substituția în *meta* (v. „Orientarea în substituția aromatică electrofilă"). Prin procedeul coacerii se formează însă numai acid sulfanilic, liber de izomeri.

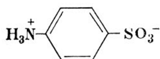
Acidul metanilic se obține cel mai bine din nitrobenzen prin sulfonare, urmată de reducerea grupei nitro.

Acidul o-anilinsulfonic sau *acidul ortanilic* se obține din *o*-nitro-clorbenzen, care trece prin tratare cu disulfură de sodiu în *o*,*o*′-dinitrodifenil-disulfură; aceasta, oxidată cu clor, într-un amestec de HCl cu HNO_3, dă clorura acidului *o*-nitro-benzensulfonic; prin hidroliză și reducere se formează apoi acid ortanilic.

Neformarea acidului ortanilic, în reacțiile de sulfonare directă ale anilinei, se datorește reversibilității acestei reacții și faptului că acidul sulfanilic este termodinamic mai stabil decît izomerul său *orto*.

Proprietăţi. Acidul sulfanilic, un reprezentant caracteristic al acizilor amino-sulfonici aromatici, este greu solubil în apă rece, solubil în apă caldă şi insolubil în alcool, eter şi în ceilalţi dizolvanţi organici. Din apă, acidul sulfanilic cristalizează cu două molecule de apă de cristalizare, pe care le pierde prin expunere la aer. Acidul sulfanilic nu are un punct de topire propriu-zis, ci se descompune pe la 280—300°, înnegrindu-se.

Comportarea aceasta se datoreşte structurii de sare internă sau *amfion*, a acestui compus:

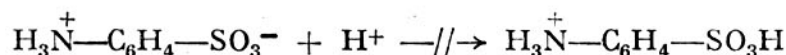


Spre deosebire de amino-acizii carboxilici, aciditatea grupei sulfonice întrece însă mult, la acizii amino-sulfonici, bazicitatea grupei aminice. De aceea, acizii amino-sulfonici aromatici, ca de exemplu acidul sulfanilic, se comportă ca acizi tari şi pot fi titraţi în mod obişnuit, cu hidroxizi alcalini, în soluţie apoasă. În soluţie bazică, amfionul se transformă într-un anion:



$$^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}H_3 + HO^- \longrightarrow {}^{-}O_3S—C_6H_4—NH_2 + H_2O$$

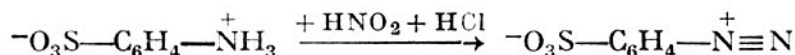
Dimpotrivă, în soluţie acidă *nu* se formează un cation:



$$H_3\overset{+}{N}—C_6H_4—SO_3^- + H^+ —//\rightarrow H_3\overset{+}{N}—C_6H_4—SO_3H$$

Grupa sulfonică, SO_3H, este puternic acidă şi în consecinţă ea este ionizată complet în soluţie apoasă şi există deci în astfel de soluţii numai sub forma SO_3^-, iar grupa aminică apare în forma NH_3^+. Din cauza aceasta, acidul sulfanilic nu formează săruri cu acizii şi nu poate fi acetilat cu anhidridă acetică (nu conţine grupa NH_2); sarea de sodiu a acidului sulfanilic (uşor solubilă în apă) poate fi însă uşor acetilată (conţine grupa NH_2).

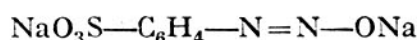
Prin diazotare, acidul sulfanilic trece în *acidul diazobenzensulfonic:*



$$^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}H_3 \xrightarrow{+HNO_2+HCl} {}^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}\equiv N$$

Substanţa aceasta are ca şi acidul sulfanilic structură de amfion; ea se precipită în reacţia de mai sus sub formă de cristale incolore, greu solubile în apă rece. Aceste cristale sînt mai stabile decît sărurile de diazoniu obişnuite şi pot fi conservate cîtva timp fără descompunere; în stare uscată explodează însă slab, la frecare sau lovire.

Acidul diazobenzensulfonic dă reacţiile normale de înlocuire şi de cuplare ale diazo-derivaţilor aromatici. Prin tratare cu hidroxid de sodiu sau de potasiu, se obţine diazotatul corespunzător, care apare într-o *formă normală* şi o *formă izo*, la fel ca diazotaţii aminelor aromatice simple:

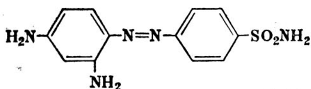


$$NaO_3S—C_6H_4—N=N—ONa$$

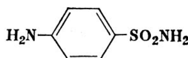
Prin reducerea acidului diazobenzensulfonic se obţine *acidul fenilhidrazin-p-sulfonic.*

Acizii sulfanilic şi metanilic sînt produşi intermediari importanţi în fabricarea coloranţilor azoici. Aceeaşi întrebuinţare o au şi acizii sulfonici ai naftilaminelor.

Sulfanil-amide („sulfamide“) cu acţiune antimicrobiană. S-a observat (în 1934) că un colorant azoic, *prontosilul roşu*, înrudit cu colorantul crisoidina, are efect curativ în îmbolnăvirile provocate de bacterii. Un efect asemănător produce şi amida acidului sulfanilic, *prontosilul alb* (Domagk):

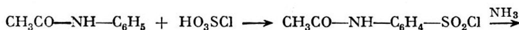


Prontosil roşu

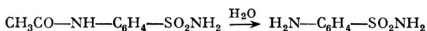


Sulfanilamidă (Prontosil alb)

Pentru prepararea sulfanilamidei se porneşte de la clorura acidului acetilsulfanilic; aceasta se transformă apoi în amidă şi se deacetilează:

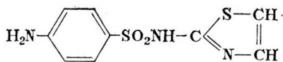


$$CH_3CO—NH—C_6H_5 + HO_3SCl \longrightarrow CH_3CO—NH—C_6H_4—SO_2Cl \xrightarrow{NH_3}$$

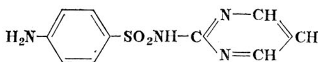


$$CH_3CO—NH—C_6H_4—SO_2NH_2 \xrightarrow{H_2O} H_2N—C_6H_4—SO_2NH_2$$

S-a găsit că unii derivaţi ai sulfanilamidei, substituiţi la azotul amidic, au o acţiune mai puternică asupra bacteriilor decît substanţa de bază. S-au experimentat circa 4 000 de substanţe diferite, dintre care circa 10 servesc astăzi în medicină. Vom menţiona aci două dintre sulfamidele cele mai întrebuinţate:



Sulfanil-2-aminotiazol (Sulfatiazol)

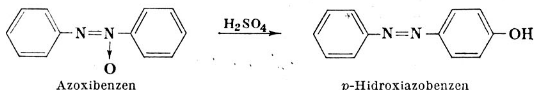


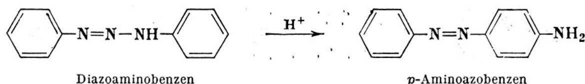
Sulfanil-2-aminopirimidină (Sulfadiazină)

Prin descoperirea activităţii terapeutice a sulfamidelor, *chimioterapia* a făcut un mare progres. Spre deosebire de unele substanţe numite *bactericide* sau *antiseptice*, care omoară microorganismele de obicei prin denaturarea proteinelor lor, sulfamidele au o acţiune *bacteriostatică*. Acţiunea aceasta constă în inhibarea anumitor reacţii indispensabile ale vieţii bacteriilor, ceea ce are ca rezultat oprirea înmulţirii acestora. În speţă, sulfanilamida şi celelalte sulfamide împiedică acţiunea acidului *p*-aminobenzoic (vitamină H′), o substanţă indispensabilă pentru viaţa microorganismelor (D. D. Woods, 1940). Sulfamidele sînt deci *antagonişti* ai acidului *p*-aminobenzoic. Se crede că sulfanilamida ia locul acidului *p*-aminobenzoic, în sinteza biochimică a unui compus mai complicat, cu funcţiune de coenzimă *(acidul folic)*.

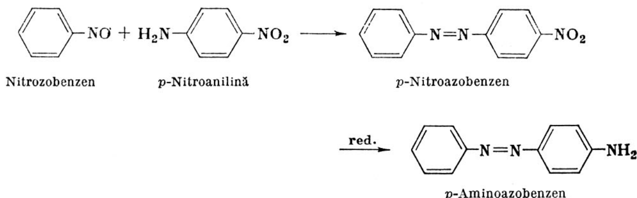
6. HIDROXI-AZO- ŞI AMINO-AZO-DERIVAŢI AROMATICI (COLORANŢI AZOICI)

Cei mai simpli reprezentanţi ai acestei clase, *p-hidroxiazobenzenul* şi *p-aminoazobenzenul* se obţin fie prin cunoscutele transpoziţii moleculare (vol. I):





fie prin condensarea unor nitrozo-derivaţi cu amine primare aromatice, de exemplu:



Cea mai importantă metodă de preparare a azo-derivaţilor este însă *reacţia de cuplare* a compuşilor diazoici aromatici, cu fenoli sau cu amine aromatice ($Y = OH$, NH_2, NHR sau NR_2):



Principalele fapte în legătură cu reacţia de cuplare şi cu mecanismul ei au fost discutate înainte (vol. I). Aici urmează unele completări.

Fenolii şi aminele din seria benzenului cuplează cu predilecţie în poziţia *para*, faţă de hidroxilul fenolic sau de grupa aminică. Atunci cînd această poziţie este ocupată prin grupe cum sînt CH_3 sau CH_3O, cuplarea poate avea loc şi în *orto*. Unii substituenţi cum sînt grupele COOH şi SO_3H,

situați în *para* față de grupa orientantă, sînt eliminați în reacția de cuplare:

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ X^- + HOOC-C_6H_4-OH \longrightarrow Ar-N=N-C_6H_4-OH + CO_2$$

În seria naftalinei, cuplarea are loc preferențial în poziția α. Așa de exemplu, α-naftolul cuplează în poziția 4; cînd aceasta este ocupată, cuplează însă în poziția 2. β-Naftolul cuplează în poziția 1 (sau α). α-Naftilamina cuplează în poziția 4, dar uneori și în poziția 2 mai ales cu diazo-derivați înzestrați cu mare putere de cuplare. β-Naftilamina cuplează numai în poziția 1. Cînd această poziție este ocupată cu grupe ca COOH, SO_3H, CH_3NH sau halogen, aceste grupe sînt eliminate. Amino-naftolii dau produși de cuplare diferiți în mediu acid și în mediu alcalin: în primul caz cuplarea este orientată de grupa NH_2, în cel de-al doilea, de grupa OH (v. vol. I și mai departe).

Prin acilarea grupei NH_2 a aminelor, acestea pierd facultatea de a cupla (excepție fac însă unele amine acilate din seria naftalinei, cum sînt N-acetil- și N-benzoil-α-naftilamina, care cuplează încet).

Resorcina și *m*-fenilendiamina cuplează cu diazo-derivați dînd mono-, bis- și chiar trisazo-derivați, după cantitatea de diazo-derivat utilizată; cuplarea are loc în pozițiile 4, 6 și 2. *p*-Fenilendiamina (la fel ca și hidrochinona) cuplează greu cu diazo-derivați. *o*-Fenilendiamina formează un diazo-amino-derivat, care se transformă în benzotriazol cu eliminarea unei molecule de amină primară aromatică:

$$C_6H_4(NH_2)_2 + X^-\ N\equiv\overset{+}{N}-Ar \xrightarrow{-HX} C_6H_4(NH_2)(NH-N=N-Ar) \rightleftharpoons C_6H_4(NH_2)(N=N-NHAr)$$

o-Fenilendiamină — Diazo-amino-derivat (tautomer)

$$\longrightarrow C_6H_4N_3H + H_2NAr$$

Benzotriazol

În orice reacție de cuplare se pornește de la o amină aromatică diazotabilă *(componentă diazotabilă)* și de la o moleculă capabilă de a cupla *(componentă de cuplare)*. Cum aceste componente pot fi variate în mod aproape nelimitat, numărul combinațiilor obținute pe această cale este foarte mare.

Intermediari în industria de coloranți azoici. Fabricarea coloranților azoici comportă două mari operații: *a.* sinteza unor compuși aromatici

putînd servi drept componente diazotabile, respectiv drept componente de cuplare; *b.* combinarea acestor compuși, cu ajutorul reacțiilor de diazotare și cuplare, pentru a obține coloranții azoici propriu-ziși. Este evident că aceiași intermediari pot da naștere, prin diverse combinări reciproce, la un număr mare de coloranți diferiți.

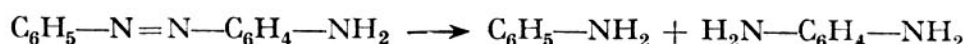
Drept componente diazotabile pot servi cele mai variate monoamine și diamine primare aromatice din seria benzenului și a naftalinei, precum și derivați ai lor, în special acizi sulfonici, nitro-derivați etc. Multe dintre aceste substanțe au fost descrise în capitolele precedente ale acestei cărți. Drept componente de cuplare se utilizează pe scară mare acizi sulfonici ai naftolilor și naftil-aminelor. Cîțiva dintre acești intermediari sînt formulați în schema de la pagina 447, unde se pot vedea și reacțiile prin care se obțin. Unul dintre intermediarii cei mai importanți este acidul 1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic, numit în industrie *acidul H*, care servește în sinteza a numeroși coloranți azoici albaștri, verzi și negri. În al doilea rînd trebuie menționat acidul 2-amino-8-naftol-6-sulfonic sau *acidul γ*, de la care derivă de asemenea numeroși coloranți cu nuanțe foarte variate, în special coloranți negri direcți pentru bumbac. În schema de la pagina 447 se indică două căi de preparare pentru acidul γ, una pornind de la β-naftilamină, alta de la acidul G, care la rîndul său se obține din β-naftol, prin sulfonare. Prima metodă este mai simplă și a fost aplicată multă vreme; astăzi se preferă însă metoda a doua, fiindcă aceasta evită lucrul cu β-naftilamina toxică (producătoare de cancer al veziculei urinare). Despre alți intermediari ai coloranților azoici, necuprinși în schema alăturată, se va vorbi cu ocazia descrierii coloranților respectivi.

Coloranți azoici. Produșii reacțiilor de cuplare ale aminelor aromatice diazotate cu diferite componente de cuplare sînt *derivați ai azobenzenului* și, în consecință, sînt colorați. Culoarea acestor compuși variază cu natura, numărul și poziția substituenților din moleculă, în special cu a grupelor hidroxil și amino (grupe auxocrome, v. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici"). Se cunosc coloranți azoici cu toate culorile și nuanțele posibile, de la galben și roșu pînă la albastru și negru.

Din cauza frumuseții culorilor și a ușurinței cu care se obțin, coloranții azoici sînt fabricați și utilizați pe scară mare (producția de coloranți azoici atingînd circa 50% din întreaga producție de coloranți). În cele ce urmează nu vor putea fi menționați decît puțini reprezentanți din principalele clase de coloranți azoici fabricați industrial.

Pentru recunoașterea și identificarea coloranților azoici este de mare folos determinarea spectrului de absorbție în regiunea vizibilă și ultravioletă.

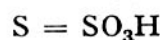
O metodă chimică mult aplicată constă în ruperea reductivă a legăturii azo, cu agenți reducători puternici, cum sînt ditionitul de sodiu, acidul iodhidric, staniul și acidul clorhidric sau hidrogenul activat catalitic. Se obțin astfel amine primare, mai ușor de identificat decît colorantul inițial. Astfel, din *p*-aminoazobenzen se obțin anilină și *p*-fenilendiamină:



$$C_6H_5—N=N—C_6H_4—NH_2 \longrightarrow C_6H_5—NH_2 + H_2N—C_6H_4—NH_2$$

1. Coloranți monoazoici bazici. *p-Aminoazobenzenul*, *galbenul de anilină*, cristale galbene cu p. t. 127° (prepararea, vol. I). Clorhidratul apare în două forme, una galbenă, alta albastră ca oțelul; în soluție apoasă este

Cîțiva intermediari din industria coloranților azoici



Naftalină —HNO_3→ α-Nitro-naftalină (NO_2) —Fe(HCl)→ α-Naftil-amină (NH_2) —H_2SO_4 (coacere)→ Ac. naftionic (NH_2, S) —$NaHSO_3$, NaOH→ Ac. Neville-Winter (OH, S)

Naftalină —H_2SO_4 (rece)→ Ac. α-naftalin-sulfonic —HNO_3→ (1-S, 5-O_2N) + (1-S, 8-O_2N) —Fe→ Ac. Laurent + Acid peri

Acid peri —Oleum→ [S NH_2; 1, 2, 4, 8; S, S] → Ac. naftosultam-2,4-disulfonic ($O_2S—NH$; S; S) —NaOH→ Ac. Chicago (HO NH_2; S; S)

Naftalină —H_2SO_4 (cald)→ Ac. β-naftalin-sulfonic

Ac. β-naftalin-sulfonic —Oleum→ (2,5,7-S) —HNO_3→ (S NO_2; 1,3,6,8; S, S) —Fe→ Acid Koch (S NH_2; S, S) —NaOH→ Acid H (HO NH_2; S, S)

Ac. β-naftalin-sulfonic —HNO_3→ (2-S, 5-O_2N) + (2-S, 8-O_2N) —Fe→ Acid Cleve (1,6) + Acid Cleve (1,7)

Ac. β-naftalin-sulfonic —NaOH→ β-Naftol —H_2SO_4→ [1-S, 2-OH] —H_2SO_4→ Acid croceic + Acid Schäffer

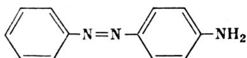
β-Naftol —H_2SO_4→ Acid R + Acid G (Separare prin sarea de K)

Acid G —(Bucherer)→ Ac. amino-G —NaOH→ Acid γ

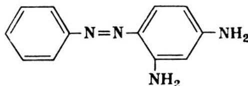
(Reacție Bucherer) β-Naftol → β-Naftil-amină —H_2SO_4→ Ac. amino-G

β-Naftil-amină —H_2SO_4→ (1,5,7-S; 2-NH_2) —H_2O→ (S; NH_2; S) —NaOH→ Acid J

albastru-roşiatic. Galbenul de anilină, cel mai vechi colorant azoic, nu se mai întrebuinţează în vopsitoria textilă, fiind prea puţin rezistent. Baza liberă serveşte însă la fabricarea unor coloranţi disazoici, a unor induline şi a *p*-fenilendiaminei (v. reacţia mai sus).



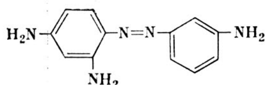
Galben de anilină

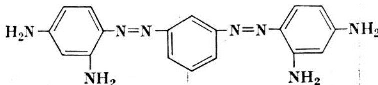


Crisoidină

Crisoidina se obţine prin cuplarea anilinei diazotate, cu *m*-fenilendiamină. În soluţie este galben-portocalie; clorhidratul formează cristale negre. Este puţin rezistentă la lumină.

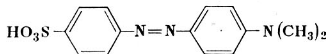
Vesuvina (Brun-Bismark) este amestecul clorhidraţilor celor două combinaţii din formulele de mai jos. Se obţine din *m*-fenilendiamină, prin diazotare cu o cantitate insuficientă de acid azotos şi cuplare cu ea însăşi. Serveşte în mari cantităţi la fabricarea cernelei de tipar cafenii şi pentru colorarea pielii.





Vesuvină

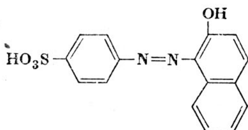
2. **Coloranţi monoazoici acizi.** *Metiloranjul*, *heliantina* sau *oranj III*, obţinut prin cuplarea acidului diazobenzensulfonic (acid sulfanilic diazotat) cu dimetilanilină, este galben-portocaliu în soluţie neutră şi alcalină, şi roşu în soluţie acidă (privitor la aceste variaţii de culoare, v. p. 477). Metiloranjul este mult întrebuinţat ca indicator. Domeniul de viraj al culorii este situat între *pH* 3,1—4,5.



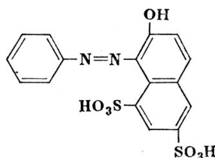
Metiloranj

Oranj II, β-naftoloranj, se obţine prin cuplarea acidului sulfanilic diazotat cu β-naftol. Este cel mai întrebuinţat colorant portocaliu, fiind relativ rezistent la lumină. Sarea de bariu, insolubilă, serveşte pentru colorarea hîrtiei şi ca pigment pentru cerneluri de tipar. Colorantul numit *oranj I* se fabrică în mod similar din acid sulfanilic şi α-naftol.

Oranj G, obținut din anilină diazotată și acidul G, vopsește lîna în nuanțe galben-portocalii, relativ rezistente la lumină și călcat.

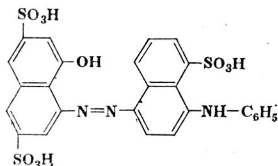


Oranj II

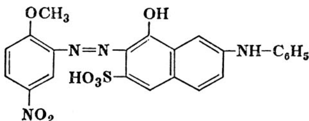


Oranj G

Asemănător acestui colorant din urmă este *ponceau 2G*, care se fabrică prin cuplarea anilinei diazotate cu acid R. Mai menționăm *albastru acid R*, rezultat din acid H diazotat și cuplat cu acid fenil-peri și *brunul supramin R*, obținut prin cuplarea alcalină a 4-nitro-2-anisidinei diazotate cu acid fenil-γ:



Albastru acid R

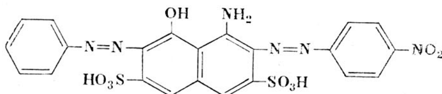


Brun supramin R

Ambii acești coloranți vopsesc din baie neutră și pot servi deci și pentru stofe mixte, de lînă și bumbac; sînt rezistenți la lumină și spălat.

3. **Coloranți disazoici și polikisazoici.** Se pot obține coloranți cu două sau mai multe grupe N=N în moleculă, prin diferite variante ale reacției de cuplare. Majoritatea sînt coloranți direcți (substantivi) pentru bumbac, dar totodată mulți dintre ei sînt coloranți acizi pentru lînă sau coloranți de mordanți.

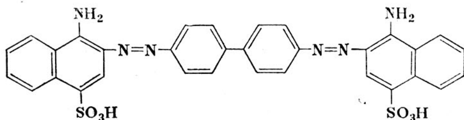
a. Coloranți de tipul: **D→C←D** (în această formulă D reprezintă componenta diazotabilă, iar C componenta de cuplare). Formarea acestor coloranți este posibilă atunci cînd componenta de cuplare are două poziții reactive. Un exemplu reprezentativ este *naftol-albastru-negru B* (negru acid ATT), obținut prin cuplarea acidului H (p. 447), întîi cu *p*-nitroanilină diazotată, în soluție acidă, apoi cu anilină diazotată, în soluție bazică:



Naftol-albastru-negru B

Colorantul acesta este mult utilizat pentru vopsirea în negru a lînei. Prin reducerea grupei nitro se obține un produs verde, care se transformă prin diazotare și cuplare în alți coloranți valoroși.

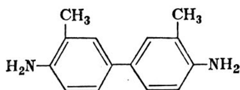
b. Coloranți de tipul: **C←D→C** se obțin prin dublă diazotare („tetrazotare") a unei diamine și cuplare. Drept componentă diazotabilă se utilizează, pe scară mare, benzidina și unii derivați ai ei. Primul colorant din această clasă și totodată primul colorant substantiv obținut (Böttiger, 1884) este *roșul Congo* ce ia naștere prin cuplarea benzidinei diazotate cu acid naftionic:



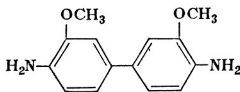
Roșu Congo

Roșul Congo virează cu acizii tari în albastru, de aceea este utilizat ca indicator pentru acizii minerali în prezența acizilor organici. Este însă mult folosit și pentru vopsirea pînzelor de bumbac ieftine.

În locul benzidinei se utilizează, în sinteze de coloranți direcți, și unii derivați substituiți ai ei, ca:



o-Tolidină



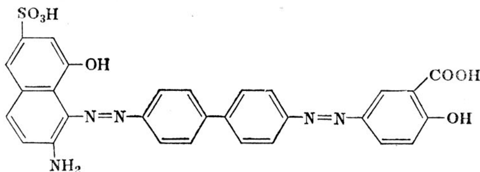
o-Dianisidină

Exemple de coloranți direcți benzidinici:

Benzopurpurină 4B: acid naftionic ← *o*-tolidină → acid naftionic (roșu albăstrui)

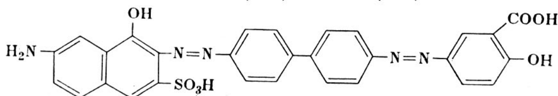
Benzopurpurină 10B: acid naftionic ← *o*-dianisidină → acid naftionic (roșu carmin)

Roșu-diamin-rezistent F: acid γ $\xleftarrow[\text{(acid)}]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(bazic)}]{(1)}$ acid salicilic
(Roșu direct M)



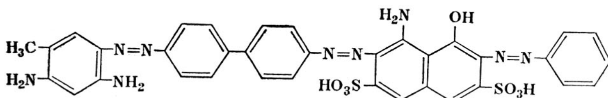
Rezistența acestui colorant vopsit pe bumbac crește mult prin cromare ulterioară (v. mai departe). Poate fi vopsit și pe lînă mordansată cu săruri de crom, precum și pe semilînă (lînă-bumbac) și piele.

Maron-diamin M: acid γ $\xleftarrow[\text{(bazic)}]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(bazic)}]{(1)}$ acid salicilic



Acest colorant vopsește direct bumbacul, lîna și pielea. Rezistența sa se îmbunătățește mult prin developare (v. mai departe).

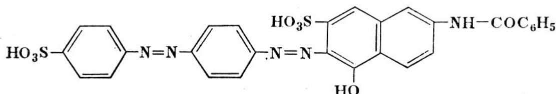
Negru direct RW: *m*-toluilendiamină $\xleftarrow[\text{(acid)}]{(3)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(acid)}]{(1)}$ acid H $\xleftarrow[\text{(bazic)}]{(2)}$ anilină



Negrul direct se utilizează în mari cantități pentru vopsirea bumbacului, semilînei și pielei.

c. Coloranți de tipul: **D→C→C** se obțin prin cuplarea unei săruri de diazoniu cu o amină primară, obținîndu-se un amino-azo-derivat, care la rîndul său poate fi diazotat și cuplat cu o nouă componentă de cuplare, de exemplu:

Roșu-sirius 4B: acid sulfanilic → anilină → acid J N-benzoilat

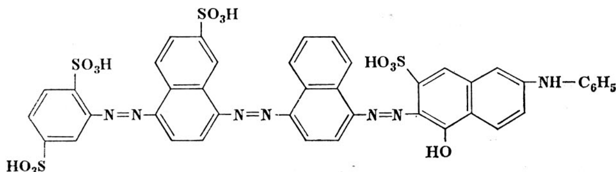


Acest colorant foarte rezistent la lumină vopsește bumbacul, lîna și pielea.

Prin metoda aceasta se obțin și coloranți trisazoici, cum este:

Albastru-sirius G:

acid 2,5-anilindisulfonic → acid Cleve (1,7) → α-naftilamină → acid fenil-J

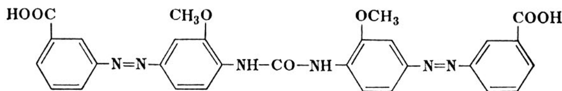


Albastrul-sirius este un colorant rezistent la lumină, utilizat pentru bumbac.

Prezența a două grupe N=N, și mai mult încă a trei asemenea grupe, în pozițiile 1,4, conjugate prin intermediul unui nucleu aromatic, produce o închidere a culorii, după cum reiese din compararea coloranților: metiloranj, roșu-sirius și albastru-sirius, formulați mai sus. Introducerea a două grupe N=N, în pozițiile 2,7 ale naftalinei, provoacă în mod asemănător o închidere considerabilă a culorii. Astfel acidul H cuplat (alcalin) cu anilină diazotată (în poziția 2 față de grupa HO) dă un colorant roșu închis, în timp ce introducerea unei a doua grupe azo, în poziția 7 (prin cuplare acidă, ca în colorantul negru direct RW), duce la un compus albastru închis sau negru. Acest efect de închidere a culorii este rezultatul lungirii sistemului conjugat în care are loc absorbția luminii.

d. Coloranți disazoici cu sistem cromofor întrerupt. Dacă într-un colorant conținînd mai multe grupe N=N sistemul conjugat este întrerupt printr-o grupă ce nu ia parte la conjugare („grupă izolatoare"), fiecare porțiune a moleculei se comportă ca un sistem cromofor izolat. Spectrele de absorbție ale celor două grupe cromofore din moleculă se suprapun, obținîndu-se astfel efecte favorabile asupra nuanței colorantului (efecte ce nu se pot realiza prin amestecarea mai multor coloranți); totodată nu se produce o închidere a culorii. Coloranții de acest tip posedă toate avantajele care rezultă dintr-o greutate moleculară mare și o formă alungită a moleculei, anume o bună aderență la fibra textilă, comparabilă cu aceea care se observă la coloranții substantivi obișnuiți. Ca grupe izolatoare pot funcționa: —O—, —CO—, —NH—, $-SO_2-$, *m*-fenilen, dar importanță practică au mai ales grupa de uree, —NH—CO—NH—, și inelul triazinic.

Un exemplu este *galbenul-sirius G* obținut prin condensarea cu fosgen a două molecule dintr-un colorant monoazoic (preparat la rîndul lui din acid *m*-aminobenzoic diazotat și cuplat cu *o*-anisidină):

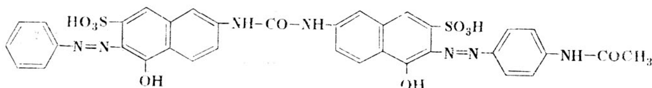


Galben-sirius G

O altă cale pentru obținerea coloranților de acest tip pornește de la acidul J, care se condensează cu fosgen, iar derivatul ureic astfel obținut se cuplează cu doi moli de diazo-derivați identici sau diferiți, de exemplu:

Benzo-ecarlat rezistent 4BS :

anilină → derivat ureic al acidului J ← N-acetil-*p*-fenilendiamină



Coloranții de acest tip sînt deosebit de rezistenți și servesc la vopsitul bumbacului, mătăsii, pielii, iar unii și a semilînei.

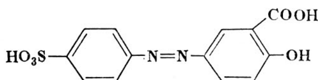
4. **Coloranți azoici de mordanți.** Unii coloranți azoici au proprietatea de a forma complecși metalici deosebit de stabili și greu solubili. Operația aceasta, numită în industrie mordansare, mărește rezistența colorantului la spălare și la lumină, de aceea se practică pe scară mare.

Dintre toate metalele care formează complecși, numai cromul și cuprul au aplicații în clasa coloranților azoici, și anume, pentru coloranții lînii numai cromul, pentru coloranții de bumbac ambele metale, dar mai mult cuprul.

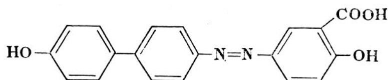
Sînt două clase mai importante de coloranți azoici de mordanți: *a.* coloranți cu un rest de acid salicilic în moleculă și *b.* coloranți cu grupe HO, NH_2 sau COOH în poziția *orto* față de grupa N=N. Din această clasă din urmă au importanță practică mai ales compușii *o,o'*-dihidroxi-azoici (în care însă una din grupele OH poate fi înlocuită cu NH_2 sau COOH).

Coloranții azo-salicilici se obțin folosind acid salicilic drept componentă de cuplare, după cum se poate vedea din următoarele exemple alese dintr-un foarte mare număr de coloranți:

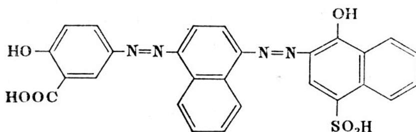
Galben-acid cromabil: acid sulfanilic → acid salicilic



Diamant-flavin G: 4-hidroxi-4'-aminobifenil → acid salicilic



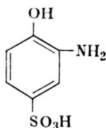
Negru diamant F: acid 5-aminosalicilic → α-naftilamină → acid Neville-Winther



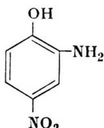
Acest colorant disazoic colorează lîna, după cromare ulterioară, într-un negru deosebit de frumos.

Coloranții *o,o'*-dihidroxi-azoici se obțin din *o*-amino-fenoli prin diazotare și cuplare cu componente astfel alese încît grupa N=N să ocupe po-

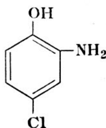
ziția *orto* față de o grupă HO. Printre amino-fenolii folosiți drept componente diazotabile în aceste sinteze se numără:



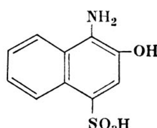
Acid 2-aminofenol-4-sulfonic



4-Nitro-2-aminofenol



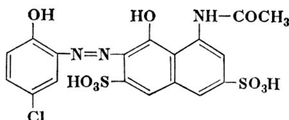
4-Clor-2-aminofenol



Acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic

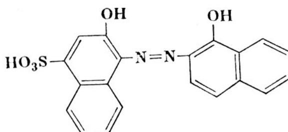
Vom menționa doi coloranți acizi cromabili (pentru lînă):

Albastru acid de crom 2K: 4-clor-2-aminofenol → acid H acetilat



Vopsește lîna portocaliu, iar după cromare albastru.

Albastru-negru-eriocrom B: acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic → α-naftol



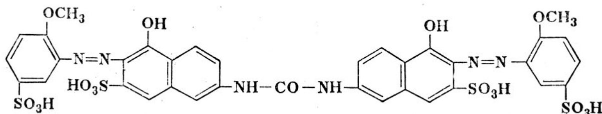
Remarcabilă în această reacție este cuplarea în poziția *orto* a α-naftolului. Un colorant înrudit este *negrul-eriocrom A* (cu o grupă NO_2 în poziția 6 a componentei diazotabile și β-naftol drept componentă de cuplare).

Procedeul obișnuit de „cromare" constă în tratarea lînii, după vopsire, cu dicromat de sodiu. Acesta se reduce pe socoteala unei părți din colorant (și desigur și a fibrei) trecînd în crom trivalent, care se combină complex. Unii din coloranții de crom permit mordansarea concomitentă cu vopsirea, prin adăugare de dicromat de sodiu și sulfat de amoniu în baia de vopsire (procedeul metacrom). De asemenea se răspîndesc din ce în ce mai mult coloranți solubili, conținînd crom legat complex. Printre coloranții din această categorie din urmă se numără produșii de cuplare ai acidului 1-amino-2-naftol-4-sulfonic cu diferiți naftoli și unii coloranți în care componenta de cuplare este fenil-metil-pirazolona sau anilida acidului acetilacetic.

Procedeul „cuprării" (cu o soluție de sulfat de cupru) după vopsire se aplică la bumbac colorat cu mulți din coloranții substantivi menționați înainte, posedînd

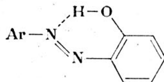
grupe HO în poziția *orto* față de grupa azo. Vom mai menționa aici un colorant caracteristic modern:

Sirius-rubin-rezistent BBL :



În fabricarea acestui colorant se pornește de la colorantul monoazoic obținut prin diazotarea acidului 2-aminoanisol-4-sulfonic și cuplare cu acid J. Acest produs se transformă în complexul cupric și apoi se condensează cu fosgen spre a obține colorantul final, care se distinge printr-o excepțională rezistență la lumină.

Structura complecșilor metalici ai coloranților azoici. Azo-derivații simpli nu formează complecși cu metalele. Această proprietate apare numai atunci cînd molecula conține o grupă HO în poziția *orto* față de grupa N=N. Derivații *o*-hidroxi-azoici arată toate semnele unei legături de hidrogen interne:



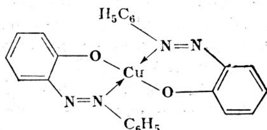
Ca și alți compuși de acest tip, mulți dintre ei sînt insolubili în alcalii, nu se metilează cu diazometan, se alchilează numai cu greu la grupa HO și reacționează foarte încet cu izocianatul de fenil.

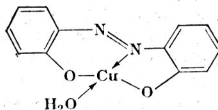
Compușii metalici ai coloranților (numiți în industrie și „lacuri colorante") sînt complecși interni ciclici sau *complecși chelatici*. Aceasta explică marea lor stabilitate (L. Ciugaev, 1907; A. Werner, 1908; P. Pfeiffer, 1911).

Cromul trivalent are, în complecșii săi, numărul de coordinație 6. Legăturile au o orientare octaedrică în jurul atomului de crom central (fiindcă provin prin hibridizarea orbitalilor $3d^2$, $4s$ și $4p^3$). Cuprul bivalent are numărul de coordinație 4, iar configurația complecșilor este, cu mare probabilitate, plană (hibridizare $3d$, $4s$ și $4p^2$).

Complecșii metalici ai coloranților *o*-hidroxi-azoici iau naștere prin înlocuirea hidrogenului fenolic cu un atom de metal și prin contribuția unei perechi de electroni neparticipanți ai unuia din atomii de azot.

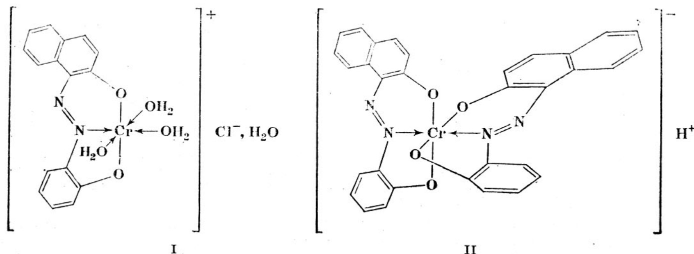
La formarea complexului cu cuprul participă două molecule de colorant monohidroxi-azoic, dar o singură moleculă de colorant dihidroxi-azoic:





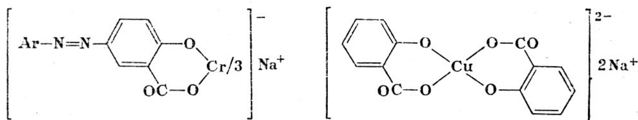
În cazul acesta din urmă cuprul este legat covalent de ambele grupe hidroxil și mai contribuie și o moleculă de apă (sau eventual de anilină sau piridină) la completarea numărului de electroni din jurul atomului de cupru. Complexul acesta, care cuprinde un inel de șase și unul de cinci atomi, este lipsit de tensiune și aproape plan.

O singură grupă hidroxil în poziția *orto* nu este suficientă pentru a forma un complex chelatic stabil al cromului. Acest metal (sub formă de $CrCl_3$) formează cu coloranții *o,o'*-dihidroxi-azoici două tipuri de complecși reprezentați prin formulele de mai jos:



o-Hidroxibenzen-azonaftolul, care a fost exact studiat (Drew, 1939), formează cu clorură cromică un complex cristalin, albastru închis, solubil în apă, ca sare cu ionul de clor (I). Prin adăugarea unei a doua molecule de colorant se formează un complex (II) insolubil în apă dar solubil în alcalii și avînd deci caracter acid. În acest anion complex planurile celor două molecule de colorant sînt orientate la unghi drept, avînd atomul de crom la intersecție. Configurația atomului de crom este octaedrică, ca în toți complecșii acestui metal.

Coloranții azosalicilici formează complecși chelatici la grupa salicilică:

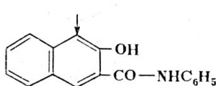


După cum se vede, la formarea acestor complecși nu participă grupa cromoforă N=N ca în cazul coloranților *o*-hidroxi-azoici. De aceea, mordansarea coloranților azosalicilici nu este însoțită de o modificare a culorii, în timp ce mordansarea coloranților hidroxi-azoici este însoțită de o închidere a culorii.

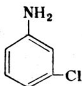
5. **Coloranți azoici de developare.** Se numesc coloranți de developare o clasă de coloranți insolubili, sintetizați direct pe fibră în cursul operației de vopsire. Un astfel de colorant este *roșul para*, rezultat din cuplarea *p*-nitroanilinei diazotate cu β-naftol, și care este folosit încă de mult ca pigment. Pentru vopsirea țesăturilor de bumbac, ele se îmbibă întîi cu o soluție alcalină de β-naftol, se usucă și apoi se cuplează cu o soluție de *p*-nitrodiazobenzen („se developează"). Cum operația aceasta se face în soluție rece, în prezența gheții, și nu în soluții calde ca în vopsirea obișnuită, coloranții de acest tip au fost numiți și „coloranți de gheață". Un nume mai nou este acela de *azotoli*. Procedeul acesta este mult utilizat în imprimeria textilă.

Folosirea β-naftolului drept componentă de cuplare prezintă dificultăţi de aplicare, din cauza substantivităţii reduse a acestei substanţe. Coloraţiile obţinute, deşi frumoase, sînt lipsite de variaţie şi rezistenţă. Neajunsurile acestea au fost înlăturate prin folosirea, drept componentă de cuplare, a anilidei acidului 2-hidroxi-3-naftoic (v. acolo), numită *naftol AS*. Compusul acesta este substantiv pentru bumbac şi dă prin cuplare cu compuşi diazoici (în poziţia notată cu o săgeată) coloranţi cu nuanţe de o excepţională vioiciune, avînd rezistenţe comparabile cu ale coloranţilor de cadă din seria antrachinonei.

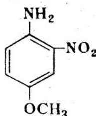
Prin introducere de substituenţi în molecula naftolului AS sau prin folosirea altor componente de cuplare (aşa-numiţi „naftoli") şi prin varierea componentei diazoice (numită „bază") se obţin coloranţi de nuanţe diferite. Se formulează aici cîteva „baze", mai des utilizate:



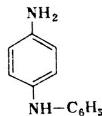
Naftol AS



Bază de oranj rezistent GC



Bază de bordeaux rezistent GP



Bază de albastru variamin RT

Această importantă clasă de coloranţi rezistenţi cuprinde mai ales coloranţi cu nuanţe deschise (galben, portocaliu, roşu, brun); pentru verde şi albastru sînt preferaţi coloranţii de cadă şi cei ftalocianinici.

Pentru facilitarea procesului de vopsire cu „naftoli" se fabrică diazo-derivaţi „stabilizaţi", care se livrează de către fabricile de coloranţi amestecaţi cu „naftoli". Aceşti diazo-derivaţi „stabilizaţi" sînt fie antidiazotaţi (vol. I), fie, în procedeul numit *rapidogen*, diazo-amino-derivaţi. Prin tratarea pînzei vopsite cu vapori de acid formic sau acetic (la antidiazotaţi chiar numai sub acţiunea bioxidului de carbon din aer), compuşii aceştia se transformă în săruri de diazoniu care cuplează imediat cu „naftolul" prezent. Se utilizează de asemenea săruri duble stabile ale sărurilor de diazoniu cu săruri metalice, de exemplu cu $ZnCl_2$.

Alte două clase importante de coloranţi azoici sînt *coloranţii pirazolonici* şi *coloranţii tiazolici*, ambii cu inele heterociclice în moleculele lor (v. acolo).

Generalităţi despre coloranţi şi despre procedeele de colorare. I. *Principalele clase de coloranţi.* După structura lor chimică, coloranţii aparţin claselor celor mai diverse de compuşi organici. Cîteva clase mai importante de coloranţi sintetici sînt:

1. Coloranţii nitrici şi nitrozofenolici
2. Coloranţii azoici
3. Coloranţii hidroxi- şi aminochinonici (naftochinone, antrachinone etc.)
4. Indofenolii şi indaminele
5. Coloranţii oxazinici, tiazinici şi fenazinici
6. Coloranţii di- şi trifenilmetanici
7. Coloranţii xantenici şi acridinici
8. Ftalocianinele
9. Indigoidele
10. Coloranţii cianinici

Acestora li se alătură cîteva clase de coloranți naturali: de exemplu *coloranții porfinici* din sînge și din frunzele verzi, *coloranții antocianici*, roșii și albaștri, din flori, *coloranții flavonici*, galbeni, din flori și unele *carotinoide*. Diferitele clase de coloranți naturali și sintetici vor fi tratate în capitolele următoare, la locul indicat de structura lor.

O problemă atrăgătoare este găsirea relațiilor dintre structura și culoarea substanțelor colorate.

În mod obișnuit, mai ales în industrie, coloranții organici nu se clasifică după structura lor chimică, ci pe baza unor considerații impuse de utilizările lor, mai ales de procedeele de vopsire.

II. *Utilizările coloranților*. În afară de colorarea fibrelor textile, coloranții organici servesc încă pentru multe alte scopuri, printre care cele mai importante sînt: colorarea pielii tăbăcite, a hîrtiei, a alimentelor (mezeluri, cofetărie), a cernelurilor de tipar, a cauciucului, a benzinei și a uleiurilor minerale (coloranți fluorescenți). Mai sînt apoi utilizați coloranți în fotografie (ca sensibilizatori ai bromurii de argint pentru lumina roșie și infraroșie; v. „Cianinele"), în fotografia și cinematografia în culori, în biologie (pentru colorarea preparatelor microscopice) și în medicină. Unii coloranți insolubili sau complecșii metalici insolubili ai unor coloranți, așa-numitele „lacuri metalice", servesc ca *pigmenți*, în locul coloranților minerali, la fabricarea de vopsele pe bază de ulei de in sau de nitrat de celuloză. Principala aplicație practică a coloranților organici sintetici rămîne însă colorarea fibrelor textile.

III. *Fibrele textile*, folosite în practică, se pot clasifica în patru categorii: *fibre animale* (lînă, mătase, blănuri), *fibre vegetale* (bumbac, in, mătase viscoză sau de cupru), *esteri ai celulozei* (acetat de celuloză) și *fibre sintetice* (nylon, capron, politereftalat de glicol, polietenă, policlorură de vinil etc.).

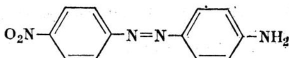
Modul de fixare al colorantului pe fibră diferă cu natura fibrei. Fibrele animale compuse din proteine conțin grupe acide și bazice, în catenele laterale ale lanțului polipeptidic. Vopsirea acestor fibre se face de aceea cu coloranți bazici sau acizi, care se fixează pe fibră prin formare de săruri. În practică se utilizează pentru vopsirea lînii numai coloranți acizi (conținînd grupe SO_3H); vopsirea se face din soluție acidă, conținînd și sulfat de sodiu, care ajută la egalizarea repartiției colorantului pe fibră.

O cantitate de 1200 g lînă conține 1 echivalent-gram de grupe bazice și fixează un echivalent-gram de acid sau de colorant acid.

Fibrele vegetale, compuse din celuloză, fixează coloranții prin legături de hidrogen, după cum se va arăta în detaliu mai departe.

Fibrele de acetat de celuloză, în care grupe OH capabile să formeze legături de hidrogen cu colorantul sînt blocate cu grupe acetil, fixează colorantul printr-un proces pur fizic, anume prin dizolvarea colorantului în fibră. Fenomenul vopsirii se aseamănă cu extragerea unei substanțe, din soluție apoasă, cu un dizolvant insolubil în apă, de exemplu cu un eter sau un ester. Se produce o repartiție a colorantului între fibră (un ester) și apă, după legea Henry-Nernst, pînă la echilibru. De aceea, la vopsirea acetatului de celuloză, o mare parte din colorant rămîne neabsorbit de fibră, dar prezența sa este necesară spre a obține în fibră concentrația (adică nuanța) voită; la vopsirea lînii, dimpotrivă, colorantul se fixează integral pe fibră, iar soluția după vopsire rămîne incoloră.

Coloranții folosiți pentru *vopsirea acetatului de celuloză* sînt substanțe insolubile în apă, ca de exemplu *p*-nitro-*p'*-aminoazobenzenul:



sau 1,4-diaminoantrachinona (violet). Acești coloranți se utilizează sub forma unor dispersii stabile în apă, obținute cu ajutorul unor detergenți, ca de ex. uleiul de ricin sulfonat (vol. I) („coloranți dispersați").

Pentru a mări solubilitatea coloranților de acest tip, ei se condensează la grupele de amine primare cu oxid de etilenă, obținîndu-se derivați conținînd grupele NH—CH_2—CH_2OH (coloranți „dispersol"). De asemenea se utilizează esterii sulfurici ai acestor compuși, conținînd grupe NH—CH_2—CH_2—O—SO_3Na (coloranți „solacet"). Pe același principiu se bazează și *colorarea fibrelor sintetice*, cum sînt fibrele nylon, orlon și terilen (la nylon s-a observat însă și colorare cu coloranți acizi, care formează săruri cu grupele NH_2 marginale, iar fibra orlon se poate vopsi cu anumiți coloranți de cadă).

În colorarea textilelor este necesar să se țină seamă de faptul că lîna este relativ stabilă față de acizi, dar este repede alterată de baze. De aceea se utilizează, pentru lînă, coloranți acizi. Dimpotrivă, celuloza este sensibilă la acizi și rezistentă la baze. Pentru vopsirea bumbacului sînt deci indicați coloranții de cadă și de sulf. Fibrele sintetice, de felul nylonului, capronului etc. nu suportă încălzirea pînă la fierbere cu soluții de coloranți, așa cum se obișnuiește la vopsirea fibrelor naturale, de aceea vopsirea acestor fibre necesită tehnici speciale, diferite de cele obișnuite.

IV. *Principalele grupe de coloranți*, clasificați după calitățile lor coloristice. 1. *Coloranți bazici* se numesc coloranții care conțin un *cation colorat*, de ex. coloranții azoici bazici, coloranții trifenilmetanici bazici, coloranții oxazinici, tiazinici și fenazinici, cianinele etc. Coloranții bazici vopsesc fibrele animale direct (din baie slab acidulată cu acid acetic); ei nu se fixează însă pe bumbac, decît numai dacă acesta este în prealabil tratat cu tanin (care se fixează direct pe fibrele celulozice) și apoi cu tartrat de potasiu și antimonil (emetic). Din cauza acestei tehnici complicate, coloranții bazici sînt astăzi din ce în ce mai puțin utilizați în vopsirea textilă.

2. *Coloranții acizi* conțin un *anion colorat*. Cei mai mulți sînt sărurile de sodiu ale unor acizi sulfonici, conținînd grupa SO_3^-. Din clasa aceasta fac parte coloranții azoici acizi, coloranții antrachinonici acizi, indigo-carminul etc. Coloranții acizi servesc la vopsirea lînii, din baie acidă, după cum s-a arătat mai sus. Aciditatea băii este necesară pentru a neutraliza grupa COO^-, din fibra lînii, la grupa COOH. Acizii sulfonici fiind acizi tari, grupele SO_3^- din moleculele colorantului rămîn neschimbate chiar în soluții (apoase) puternic acide.

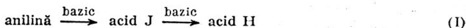
Printre coloranții acizi se numără și coloranții fenolici, cum sînt aurina și ftaleinele.

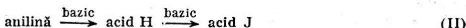
3. *Coloranții direcți sau substantivi* sînt coloranți care au proprietatea de a se fixa direct pe bumbac, fără să mai fie necesară o tratare prealabilă a acestuia cu tanin sau cu alte substanțe. Descoperirea coloranților substantivi (roșul Congo; Böttiger, 1884) a rezolvat, la timpul său, una din problemele grele ale vopsitoriei textile. Cum circa 75% din materialele textile supuse vopsirii sînt fibre de bumbac, se înțelege că acești coloranți au o mare însemnătate practică.

Vopsirea cu coloranți direcți se face la 80—90° în soluție neutră, conținînd un electrolit (NaCl sau Na_2SO_4). Cei mai mulți coloranți direcți sînt coloranți azoici sulfonați și, prin urmare, ei conțin grupe SO_3^- complet ionizate.

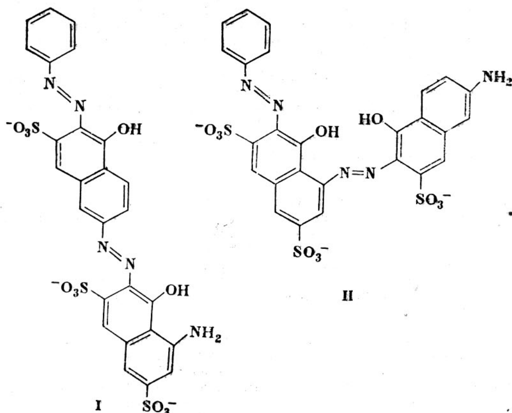
Cum nu toți coloranții azoici acizi au proprietatea de a se fixa direct pe fibra de celuloză, s-a încercat de mult să se stabilească ce condiții structurale trebuie să îndeplinească moleculele unui colorant spre a avea proprietăți substantive. O primă observație este că moleculele coloranților substantivi au forme alungite într-o direcție (K. H. Meyer, 1928), după cum se poate vedea din exemplele menționate mai sus. Marea importanță a acidului J și a benzidinei, în fabricația coloranților azoici, se explică prin aceea că acești intermediari dau naștere unor coloranți cu molecule alungite.

Au fost sintetizați doi coloranți izomeri cu formulele:

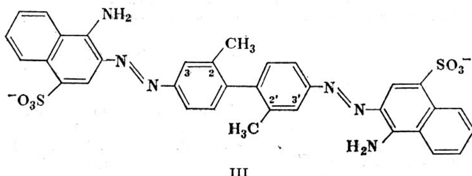




Dintre aceștia numai colorantul cu moleculă liniară (I) este substantiv. (Se va observa că, în ambii coloranți, grupa *azo* are configurația *trans*):



Pe de altă parte, există indicații că nu este suficient ca molecula să aibă o formă alungită, ci ea trebuie să fie și plană. După cum se știe, coplanaritatea celor două inele ale bifenilului este împiedicată prin substituenți în pozițiile 2,2′. În consecință, colorantul benzidinic III este lipsit de proprietăți substantive, în timp ce izomerul său cu grupele metil în pozițiile 3,3′ este unul dintre coloranții cu cea mai pronunțată substantivitate (Benzopurpurina 4B) (Robinson și Mills).

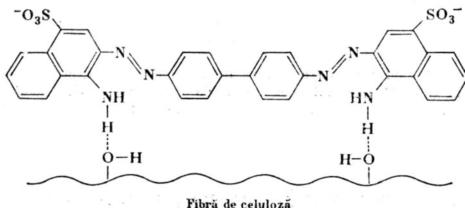


III

În colorantul III devierea de la coplanaritate provoacă o întrerupere a conjugării în sistemul de opt duble legături cuprins între cele două grupe auxocrome NH_2. O asemenea conjugare neîntreruptă pare să fie necesară pentru substantivitatea substanței respective (așa cum este necesară pentru apariția culorii).

În afară de aceste două proprietăți, liniaritate și coplanaritate, moleculele coloranților substantivi trebuie să mai posede și grupe capabile de a forma legături de hidrogen (HO sau NH_2). Este probabil că fixarea coloranților substantivi, pe macromolecula de

celuloză, și anume la grupele HO ale acesteia, se face prin două legături de hidrogen, așa cum se indică schematic, pentru roșul Congo, în următoarea figură (Valkó, Rose, Eistert):



Fibră de celuloză

Se știe că, în fibrele de celuloză macromoleculele au o așezare paralelă. Dacă teoria de mai sus este adevărată, atunci moleculele de colorant fixate de fibrele de celuloză trebuie să fie și ele orientate paralel și prin urmare ele trebuie să prezinte dicroism. Într-adevăr, culoarea, adică absorbția luminii într-un sistem conjugat extins, se datorește excitării electronilor π ai acestui sistem. Acești electroni sînt excitați de lumina plan-polarizată numai atunci cînd oscilația electrică a acesteia este paralelă cu axa principală a moleculei și nu sînt excitați atunci cînd oscilația electrică are loc în direcția perpendiculară pe aceasta. Cum vectorul electric al luminii polarizate este la unghi drept cu planul de polarizație, este de așteptat ca fibrele de celuloză vopsite cu un colorant substantiv să absoarbă mai puternic lumina polarizată dirijată perpendicular pe axa fibrei, decît lumina dirijată paralel cu axa. Acest efect dicroitic a fost observat experimental. S-a stabilit astfel că orientarea moleculelor de colorant și deci și a fibrelor este de 73% la fibrele de ramie, dar numai de 12—43% la fibrele de viscoză (Preston).

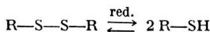
S-a observat încă de mult că moleculele coloranților substantivi sînt asociate în soluție. Este foarte probabil că această asociație se produce prin legături de hidrogen, emanînd de la aceleași grupe care asigură fixarea colorantului de fibră.

4. *Coloranți de mordanți*. Despre mărirea rezistenței la spălare și lumină, prin formarea de complecși chelatici cu metale polivalente, s-a vorbit mai sus, cu ocazia descrierii coloranților azoici de cromare care sînt și cei mai importanți. O altă clasă de coloranți care formează complecși chelatici insolubili și rezistenți, cu aplicații în vopsitoria textilă („lacuri"), sînt coloranții *o*-hidroxi-cetonici și *o*-hidroxi-chinonici (v. de ex. „Alizarina").

5. *Coloranții de developare* sînt compuși colorați insolubili, care iau naștere printr-o reacție chimică avînd loc chiar pe sau în fibra textilă (v. mai sus: „Coloranții azoici de developare"). Alți coloranți de developare se formează în fibra textilă prin reacții de oxidare (de ex.: negrul de anilină și ursolii) sau prin reacții de condensare (v. „Ftalocianine").

6. *Coloranții de cadă* sînt substanțe insolubile în apă cu caracter neutru și care, prin urmare, nu formează nici săruri solubile. Metoda de vopsire, specifică acestor coloranți, se bazează pe reducerea lor în mediu alcalin (de obicei cu ditionit de sodiu). Această operație duce la hidroderivați (leucoderivați), prin transformarea unor grupe CO, cetonice sau chinonice, în grupe OH fenolice, sau mai exact în fenoxizii respectivi (cu grupe $-O^{-}Na^{+}$) solubili. Aceștia au proprietatea de a se fixa pe fibră (caracter substantiv). După scoaterea din baie („cadă") a fibrei astfel îmbibată, hidroderivatul se oxidează, sub acțiunea aerului, regenerînd colorantul insolubil, care astfel rămîne fixat pe fibră. Cei mai importanți coloranți de cadă sînt coloranții antrachinonici (indantrenici) (v. acolo) și coloranții din clasa indigoului (v. acolo și despre *coloranții de cadă solubilizați*).

7. *Coloranții de sulf* (v. acolo) se aseamănă în ce privește modul de vopsire cu coloranții de cadă, solubilizarea se face însă cu sulfură de sodiu și se bazează pe reducerea grupelor disulfurice, caracteristice, ale acestor coloranți, în grupe tiofenolice, solubile sub formă de săruri (tiofenoxizi) de sodiu:



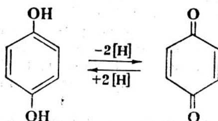
$$R—S—S—R \overset{\text{red.}}{\rightleftarrows} 2\,R—SH$$

Acestea posedă substantivitate pentru fibra de bumbac. Prin acțiunea aerului se regenerează apoi colorantul insolubil, pe fibră. Din cauza alcalinității soluției de vopsire, coloranții de sulf, la fel ca și coloranții de cadă, servesc numai pentru vopsirea fibrelor celulozice.

VI. CHINONE ȘI COLORANȚI CHINONICI

1. CHINONE

Hidrochinona pierde ușor prin oxidare doi atomi de hidrogen și trece în *para-benzochinonă*, numită scurt și *chinonă:*



Reacția este reversibilă: prin reducere se regenerează fenolul dihidroxilic inițial.

Se atribuie chinonei structura unei dicetone α,β-nesaturate (Fittig, 1875). Comportarea chimică a chinonei corespunde în totul acestei formulări, după cum se va vedea mai departe. Chinona nu are deci un caracter aromatic, ca fenolul din care provine. Se vorbește de o *stare chinoidă*, în opoziție cu *starea benzoidă* a compușilor aromatici înrudiți.

Din cauza trecerii ușoare și reversibile în compuși aromatici, chinonele au un caracter chimic particular, care le diferențiază de celelalte cetone nesaturate descrise înainte (vol. I). De aceea, și din cauza faptului că mulți derivați chinonici au funcțiuni mixte, este justificată o tratare a lor într-un capitol deosebit de acela al cetonelor nesaturate simple.

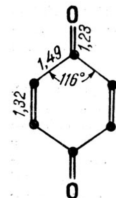
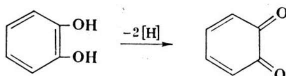


Fig. 31. Dimensiunile moleculei *p*-benzochinonei.

Formularea clasică a chinonei a fost confirmată prin analiza Fourier a cristalelor acestei combinații și prin metoda difracției electronilor. După cum se vede din figura 31, în care sînt redate distanțele interatomice măsurate prin această metodă din urmă, distanțele C=C,

C=O şi C—C sînt apropiate de ale legăturilor similare din combinaţiile alifatice (v. tabela în vol. I). În consecinţă, inelul chinonei nu este un hexagon regulat ca al benzenului, este însă plan, ca şi cel aromatic, fiindcă toţi atomii care-l compun sînt uniţi prin legături duble conjugate.

Cele două duble legături C=C şi cele două legături C=O, care compun molecula chinonei, se pot grupa şi în alt mod, în cadrul unui ciclu de şase atomi. Cu alte cuvinte poate exista şi o *orto-benzochinonă.* O asemenea *orto*-chinonă se obţine prin dehidrogenarea pirocatechinei:



Nu există însă *meta*-chinone; prin oxidarea resorcinei nu se obţine o chinonă, şi nici alte *meta*-chinone nu au fost observate vreodată.

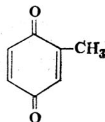
Chinone mai importante. *p*-Benzochinona a fost obţinută prima oară (de Voskresenski, 1838) prin oxidarea acidului chinic. Cea mai bună metodă de preparare constă în dehidrogenarea hidrochinonei cu clorură ferică, bioxid de mangan sau cu dicromat de potasiu şi acid sulfuric, în soluţie apoasă. Anilina şi multe alte combinaţii aromatice trec în chinone, prin oxidare energică cu dicromat de potasiu şi cu alţi agenţi oxidanţi. În cazul anilinei apare ca produs intermediar negrul de anilină (v. acolo). Şi benzenul se transformă în chinonă prin oxidare electrolitică, folosindu-se anozi de plumb.

Chinona formează cristale *galbene* ca lămîia, cu p.t. 116°. Remarcabilă este marea volatilitate a acestei combinaţii; ea sublimează chiar la temperatura camerei, depunîndu-se în părţile superioare ale vaselor în care se conservă. Chinona poate fi distilată cu vapori de apă din soluţiile ei apoase, descompunîndu-se puţin. Datorită volatilităţii ei, are un miros înţepător, iritant.

Chinona este o combinaţie reactivă, capabilă să dea naştere unui mare număr de derivaţi.

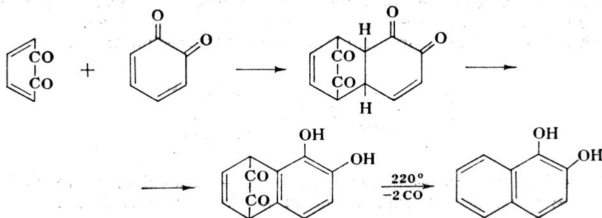
Metil-p-chinona sau *toluchinona*, cu alăturata formulă, se obţine din *o*-toluidină sau din *m*-toluidină, prin oxidare cu dicromat de potasiu şi acid sulfuric.

o-Benzochinona este o combinaţie nestabilă, care nu se conservă, chiar pură, decît scurtă vreme. Se prepară prin oxidarea pirocatechinei cu oxid de argint. Cum apa accelerează descompunerea, se lucrează în soluţie eterică uscată în prezenţă de sulfat de sodiu anhidru, pentru legarea apei formată în reacţie (Willstaetter, 1904). *o*-Benzochinona formează cristale roşii; culoarea ei este deci mai închisă decît a *p*-benzochinonei (la fel ca în cazul altor *orto*-chinone). Încălzită, *o*-benzochinona se descompune pe la 60°. Ea nu este volatilă şi, în consecinţă, nu are miros (o proprietate pe care o împărtăşeşte cu alte *orto*-chinone).

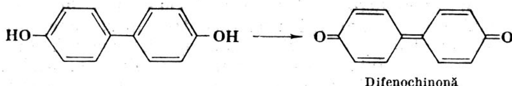


Toluchinonă

În dizolvanți inerți, la temperatura camerei, *o*-benzochinona se transformă repede într-un dimer galben, printr-o sinteză dien. Prin încălzire cu apă, dimerul galben se izomerizează dînd un difenol incolor. Acesta elimină la încălzire oxid de carbon, dînd 1,2-dihidroxinaftalină (L. Horner, 1958; Harley-Mason, 1958):



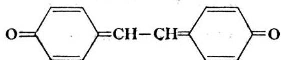
Difenochinona se obține din 4,4′-dihidroxidifenil, prin oxidare cu bioxid de plumb sau cu oxid de argint în soluție eterică uscată (Willstaetter, 1905):



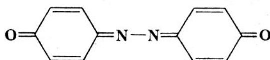
Difenochinonă

Difenochinona formează cristale roșii greu solubile, inodore și nevolatile, descompunîndu-se pe la 165°. Chinhidrona este verde (v. mai departe).

Prin oxidarea 4,4′-dihidroxistilbenului și a 4,4′- dihidroxi-azobenzenului (cu oxid de argint sau cu bioxid de plumb, în absența apei) se obțin următoarele chinone (Zincke, 1904; Willstaetter, 1906):



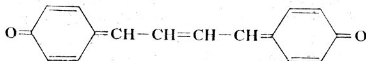
Stilbenchinonă
Cristale roșii, descomp. la cald
(Chinhidronă violetă)



Chinonazină
Cristale galben-portocalii; explodează pe la 160°
(Chinhidronă albastră-neagră)

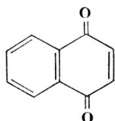
După cum se vede, stilbenchinona este un derivat al chinometanului (v. acolo), iar chinonazina al chinoniminei.

1,4-*Difenilbutadien-chinona* a fost obținută prin oxidarea difenolului respectiv cu bioxid de plumb (Drehfahl și Ponsold, 1956):

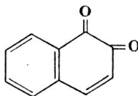


1,4-Difenilbutadien-chinonă. Cristale roșii-violete; descomp. la > 400°
(Chinhidronă neagră)

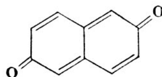
În seria naftalinei, din cele șase chinone posibile, mai importante sînt următoarele trei:



α-Naftochinonă
(1,4-Naftochinonă)



β-Naftochinonă
(1,2-Naftochinonă)



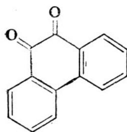
amfi-Naftochinonă
(2,6-Naftochinonă)

Pentru prepararea acestor chinone se folosesc metode asemănătoare celor din seria benzenului. *α-Naftochinona* se obține prin oxidarea 1,4-dihidroxinaftalinei, a 1-amino-4-hidroxinaftalinei sau a unor derivați diazoici ușor accesibili, cum este colorantul oranj I. α-Naftochinona formează cristale galbene, cu p. t. 125°, volatile și avînd un miros asemănător cu al *p*-benzochinonei.

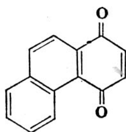
β-*Naftochinona* se obține prin oxidarea 1-amino-2-hidroxinaftalinei, cu clorură ferică. Formează cristale roșii, inodore și nevolatile, care se descompun pe la 120°. Combinația aceasta arată reacțiile 1,2-dicetonelor, de exemplu se combină cu 1,2-diamine și dă chinoxaline.

amfi-Naftochinona este o substanță roșie, nestabilă, inodoră și nevolatilă, descompunîndu-se la încălzire (la 130—135°). Se obține din 2,6-dihidroxinaftalină, prin oxidare cu bioxid de plumb, în soluție benzenică, în absența apei (Willstaetter, 1907).

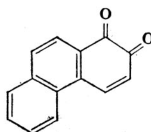
În seria fenantrenului se cunosc patru chinone:



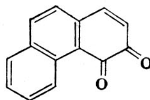
9,10-Fenantrenchinona
(galbenă; p.t. 208°)



1,4-Fenantrenchinona
(galbenă; p.t. 153°)



1,2-Fenantrenchinona
(roșie; p.t. 216°)

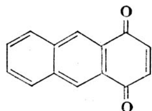


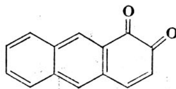
3,4-Fenantrenchinona
(roșie; p.t. 133°)

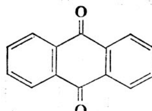
9,10-*Fenantrenchinona*, chinona obișnuită a fenantrenului, se obține din fenantren prin oxidare cu acid cromic (Fittig; Graebe; 1872). De asemenea se obține prin tratarea benzilului cu clorură de aluminiu, la 120° (Scholl, 1922). Este rezistentă la încălzire; distilă fără descompunere, peste 360°. În multe dintre reacțiile ei, fenantrenchinona se comportă ca o 1,2-dicetonă (de ex. dă, prin transpoziție benzilică, acidul 9-hidroxi-9-fluoren-carboxilic, v. formularea vol. I). Formează o monoximă și o dioximă.

Celelalte trei chinone ale fenantrenului formulate mai sus au fost obținute din amino-hidroxi-compușii corespunzători, prin oxidare cu acid cromic (L. F. Fieser, 1929).

În seria antracenului se cunosc trei chinone, dintre toate cele posibile:

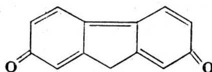

1,4-Antrachinonă


1,2-Antrachinonă


9,10-Antrachinonă

Primele două se aseamănă mult în comportarea lor cu 1,4- și 1,2-naftochinonele; nu prezintă interes practic. 9,10-*Antrachinona*, o combinație deosebit de importantă, va fi tratată mai departe într-un capitol special.

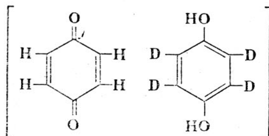
2,7-*Fluorochinona* a fost obținută din acidul fluoren-2,7-disulfonic. Cristalele acestei chinone, cu p. t. 167°, sînt de culoare cărămizie. Chinhidrona este verde (Nenițescu și M. Avram):

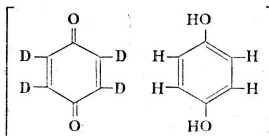

Fluorochinonă

Chinhidrone. Chinonele au proprietatea caracteristică de a forma cu hidrochinonele corespunzătoare și cu mulți alți compuși aromatici, în raportul 1:1, *complecși moleculari intens colorați*, de cele mai multe ori cristalizați și greu solubili, numiți *chinhidrone.*

La amestecarea unei soluții apoase sau alcoolice de *p*-benzochinonă (galbenă-deschis) cu o soluție de hidrochinonă (incoloră) se precipită cristale de chinhidronă, colorate verde închis cu luciu metalic verde-violet. Chinhidrone se formează de asemenea ca intermediari, atît în timpul oxidării hidrochinonelor la chinone, cît și în timpul reducerii chinonelor la hidrochinone. În soluție, chinhidronele sînt în parte disociate în componente, legătura dintre acestea fiind slabă.

În chinhidronă, chinona și hidrochinona își păstrează individualitatea. Cele două chinhidrone formulate mai jos, în care una din componente este marcată cu deuteriu, nu sînt identice; din prima sublimează la încălzire sub presiune redusă chinona obișnuită, din cea de-a doua deuterochinona (Gragerov și Mikluhin, 1948):





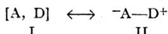
Rezultă de aici că în chinhidrone nu are loc o transformare reciprocă a componentei chinoide în cea benzoidă, prin oscilarea hidrogenului hidroxilic de la un nucleu la celălalt, adică printr-o reacție de oxido-reducere, așa cum s-a crezut cîtva timp.

Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că, în cristalele chinhidronelor, inelele de chinonă și de hidrochinonă sînt orînduite alternativ, paralel, la distanțe (3,1—3,2 Å) numai

puțin mai mici decît suma razelor van der Waals normale (circa 3,5 Å). În componentele chinhidronei, distanțele interatomice și unghiurile de valență sînt aceleași ca în chinonele și hidrochinonele necombinate.

Rezultă din toate acestea că cele două componente nu sînt legate în chinhidrone prin forțe electrostatice (forțe dipol-dipol) și nici prin covalențe. De asemenea nu joacă un rol esențial, în formarea chinhidronelor, legături de hidrogen între grupele CO ale chinonei și grupe HO ale hidrochinonei (deși asemenea legături există în cristalele anumitor chinhidrone). Într-adevăr chinonele formează compuși moleculari, mai mult sau mai puțin stabili, cu compuși aromatici ce nu conțin grupe hidroxil, de exemplu cu eteri ai fenolilor, cu amine aromatice, cu fenoxizi și chiar cu hidrocarburi aromatice cum sînt durenul și hexametilbenzenul. Complecșii de acest tip sînt cu atît mai stabili cu cît componenta benzoidă posedă mai multe grupe respingătoare de electroni, cum sînt grupe CH_3 sau alți substituenți care măresc densitatea de electroni în nucleu, și cu cît componenta chinoidă posedă mai mulți substituenți atrăgători de electroni. Chinhidrone deosebit de stabile formează de ex. tetraclorchinona (cloranilul; v. acolo).

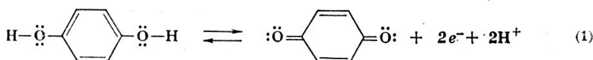
Influența aceasta a substituenților este o indicație că legătura dintre componentele complecșilor moleculari se datorește unei interacțiuni mecanic-cuantice, componenta aromatică fiind donoare, iar chinona acceptoare de electroni. Chinhidronele sînt deci complecși de transfer de sarcină, analogi complecșilor moleculari ai hidrocarburilor aromatice cu polinitro-derivați (v. acolo). La formarea chinhidronelor se întrepătrund un orbital ocupat de electroni al donorului, cu un orbital vacant al acceptorului, dînd naștere unei legături semipolare de tip covalent (Dewar, 1947) (ca în formula II). Structura limită II nu contribuie însă decît puțin la repartiția electronilor, care rămîn în esență confinați în limitele moleculelor componente (ca în formula I) (Mulliken, 1952):



$$[A, D] \longleftrightarrow {}^{-}A—D^{+}$$
$$\text{I} \qquad\qquad\qquad \text{II}$$

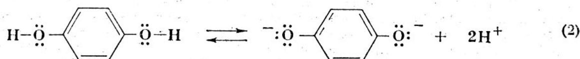
Din cauza aceasta, momentele electrice ale chinhidronelor, deși uneori mai mari decît ale chinonelor și hidrochinonelor componente, sînt totuși incomparabil mai mici decît ar fi acelea ale unor amfioni cu formula II. Remarcabil rămîne faptul că modificări atît de neînsemnate ale structurii produc modificări atît de mari ale spectrelor de absorbție, cum sînt cele observate la chinhidrone.

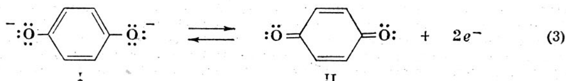
Potențialul redox al chinonelor. 1. Reacția de oxidare a hidrochinonei la chinonă constă în pierderea a doi electroni și a doi protoni. Reacția este reversibilă:



Reacția de la stînga la dreapta este o oxidare; transformarea chinonei în hidrochinonă este o reacție de reducere. Astfel de sisteme, în care între reactanți pot avea loc atît reacții de oxidare cît și de reducere, se numesc *sisteme redox*.

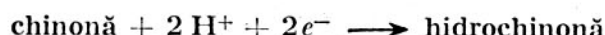
Ne putem imagina această reacție descompusă în două procese parțiale: ionizarea hidrochinonei cu formarea unui dianion; cedarea, de către acesta, a doi electroni unui acceptor potrivit (un agent oxidant):





Dacă se introduce un electrod inert, într-o soluţie conţinînd două substanţe care diferă, cum este cazul la I şi II, numai prin numărul de electroni din moleculele lor, acest electrod acceptă electroni de la substanţa I, respectiv cedează electroni substanţei II şi capătă deci un anumit potenţial electric, *potenţialul redox* al sistemului chinonă-hidrochinonă respectiv. Acesta depinde de natura substanţelor considerate, adică de uşurinţa cu care I se desparte de electronii săi şi cu care II acceptă electroni şi de concentraţiile relative ale compuşilor I şi II. În cazul particular, discutat aici, potenţialul electrodului mai depinde şi de concentraţia ionilor de hidrogen, adică de *pH*-ul soluţiei, aşa cum se vede din ecuaţia 1. (Despre măsurarea potenţialelor redox, v. „Chimia generală" de C. D. Neniţescu.)

Potenţialul redox, $E°$, este o proprietate caracteristică a fiecărei chinone. Mărimea aceasta este o măsură pentru entalpia liberă ce se degajă în reacţia:



$$\text{chinonă} + 2\,H^+ + 2e^- \longrightarrow \text{hidrochinonă}$$

efectuată în astfel de condiţii încît activităţile tuturor reactanţilor să fie egale cu unitatea. Cu cît potenţialul redox al unei chinone are o valoare mai mică ($E°$ este mai negativ), cu atît chinona respectivă este un agent oxidant mai puternic (cu atît afinitatea ei pentru electroni este mai mare) şi hidrochinona corespunzătoare un reducător mai slab. O anumită chinonă oxidează toate hidrochinonele cu potenţial redox mai mic decît al ei.

Tabela 18

Potenţiale redox ale unor sisteme chinonă-hidrochinonă

(în volţi la 25°)

Chinona	$E°$	Chinona	$E°$
p-Benzochinonă	−0,699	Difenochinonă	−0,954
Metil-*p*-benzochinonă	−0,656	Clorbenzochinonă	−0,736
Dimetil-*p*-benzochinonă	−0,597	2,5-Diclorbenzochinonă	−0,736
Tetrametil-*p*-benzochinonă	−0,466	Tetraclorbenzochinonă (cloranil)	−0,703
		Brombenzochinonă	−0,735
β-Naftochinonă	−0,580		
α-Naftochinonă	−0,484	Hidroxibenzochinonă	−0,599
Metil-α-naftochinonă	−0,422	Acid β-naftochinon-2-sulfonic	−0,533
Antrachinonă	−0,156		

2. În tabela 18 sînt redate potenţialele redox (în soluţie alcoolică) ale cîtorva sisteme chinonă-hidrochinonă. După cum se vede, substituenţii respingători de electroni (cu efecte $+I$ şi $+E$) măresc potenţialul redox, iar cei atrăgători de electroni (cu efecte $-I$ şi $-E$) micşorează potenţialul redox al chinonelor. Inelul benzenic condensat cu inelul *p*-benzochinonei se comportă ca un substituent respingător de electroni, de exemplu α-naftochinona are un potenţial redox mai mare decît *p*-benzochinona, iar antrachinona încă şi mai mare. *Orto*-chinonele au potenţiale redox mai mici, sînt agenţi oxidanţi mai puternici decît *para*-chinonele izomere (v. mai departe comportarea chinonelor faţă de diferiţi agenţi reducători).

Diferenţele de potenţiale redox explică comportările diferitelor chinone. *p*-Benzochinona oxidează uşor acidul iodhidric diluat şi rece, şi acidul sulfuros rece. *p*-Benzochinona oxidează, de asemenea, ferocianura ferică şi dehidrogenează fenilhidrazina în modul cunoscut (vol. I). α-Naftochinona nu reacţionează cu nici unul dintre aceşti reactivi, în condiţiile de mai sus, şi nu este redusă decît de acidul iodhidric concentrat şi cald, în prezenţa fosforului, sau de alţi agenţi reducători puternici, cum sînt clorura stanoasă sau hidrosulfitul de sodiu. Antrachinona

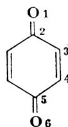
nu este redusă decît de agenții reducători cei mai puternici (v. „Antrachinona și coloranți antrachinonici").

În natură se găsesc numeroase chinone care îndeplinesc, în organismele vii, funcțiuni importante de catalizatori redox biologici. Printre acestea se numără vitaminele K, ubichinona și alte chinone cu catene laterale izoprenoide (v. acolo).

Se cunosc și alte sisteme redox organice care, întocmai ca sistemele chinonă-hidrochinonă descrise mai sus, sînt reversibile termodinamic și suficient de reactive în prezența unui electrod, spre a permite o măsurătoare. În afară de chinonimine și chinondiimine, se mai comportă ca oxidanți în sisteme redox reversibile numeroși coloranți indofenolici, indaminici, oxazinici, tiazinici, fenazinici, indigoizi și flavinici, agenții reducători fiind leucoderivații respectivi. Coloranții azoici și trifenilmetanici nu formează, cu hidroderivații lor, sisteme redox reversibile

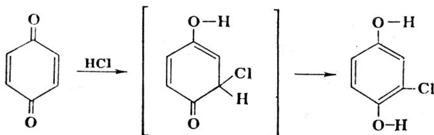
Reacțiile chinonelor. Reactivitatea foarte variată a chinonelor este dominată de tendința de a trece în starea benzoidă, tendință care se manifestă prin felurite *reacții de adiție.* Se observă adiții în pozițiile 1,6 ale sistemului de duble legături conjugate din chinonă, adică la cei doi atomi de oxigen. O a doua categorie de adiții are loc în pozițiile 1,4. Se pot produce apoi adiții și la legătura C=C din pozițiile 3,4, fără implicarea atomilor de oxigen, întocmai ca la cetonele nesaturate aciclice. În sfîrșit, grupele carbonil din chinone pot și ele da unele reacții caracteristice ale acestor grupe.

1. *Reducerea chinonelor.* Cea mai importantă dintre adițiile în poziția 1,6 a chinonelor este reducerea ducînd la hidrochinone, descrisă mai sus. O altă reacție de acest fel, adiția radicalului trifenilmetil la chinonă a fost descrisă în alt loc (vol. I). Despre alte adiții în 1,6, ale unor derivați ai chinonelor, v. formarea indofenolilor și indaminelor.



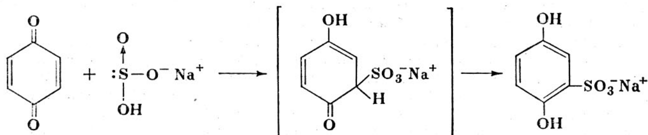
2. *Adiții în pozițiile* 1,4. Potrivit teoriei clasice a lui Thiele, multe reacții ale chinonelor se pot interpreta ca adiții în pozițiile 1,4. Produsul intermediar care ia naștere în această reacție trece apoi, prin migrarea unui proton, în izomerul cu structură benzoidă (un derivat al hidrochinonei).

a. O reacție de acest tip este *adiția acidului clorhidric* la *p*-benzochinonă, ducînd la clorhidrochinonă:



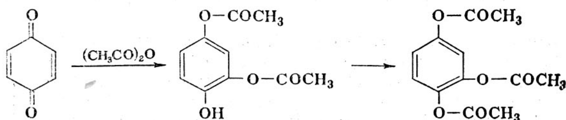
Caracteristice pentru chinone sînt apoi reacțiile cu reactanții nucleofili specifici ai aldehidelor și cetonelor (v. și adițiile acestor reactanți la aldehidele și cetonele α,β-nesaturate).

b. Adiția bisulfiților alcalini la chinone duce la acizi sulfonici ai fenolilor dihidroxilici respectivi:

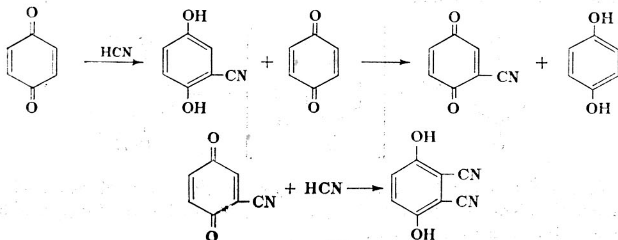


În afară de această reacție de adiție, bioxidul de sulf în soluție apoasă reduce chinona la hidrochinonă; cu soluție apoasă de SO_2 reducerea are loc în proporție de 80 % și adiția în proporție de 20 %; cu o soluție de bisulfit de sodiu acest raport se inversează.

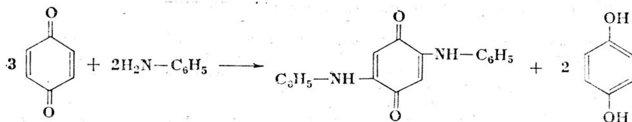
c. Anhidrida acetică, în prezență de puțin acid acetic, se adiționează în pozițiile 1,4, acetilînd totodată intermediarul format. Se obține triacetil-hidroxihidrochinona, din care se poate obține hidroxihidrochinona, prin hidroliză:



d. Acidul cianhidric formează cu *p*-benzochinona, 3,6-dihidroxi-ftalodinitrilul, alături de multă hidrochinonă. Structura dinitrilului a fost stabilită prin hidroliză, care duce la acidul 3,6-dihidroxiftalic și la anhidrida sa (Thiele). În primul stadiu al reacției se produce o adiție 1,4 a acidului cianhidric la chinonă; cianhidrochinona formată este apoi oxidată de o moleculă de chinonă și dă cian-*p*-benzochinona, care reacționează cu o nouă moleculă de acid cianhidric:

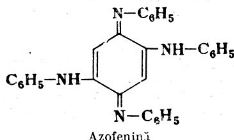


e. Anilina se adiţionează la *p*-benzochinonă în mod asemănător, însă în alte poziţii. Se obţine 2,5-dianilinochinona:



Unii derivaţi ai dianilinochinonei au întrebuinţări tehnice. Astfel di-(*p*-cloranilino-)-chinona, obţinută din chinonă şi *p*-cloranilină, este un colorant de cadă galben, *galbenul helindon*.

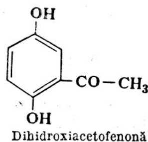
Prin încălzirea dianilinochinonei cu anilină, la 180—200°, se obţine dianilino-chinon-dianilul, numit şi *azofenină*.



Azofenină

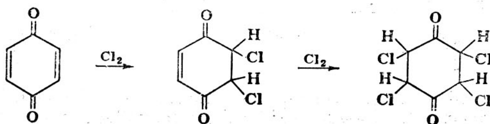
Substanţa aceasta, de culoare roşie, apare ca produs intermediar în reacţia de formare a indulinelor (p. 498).

f. Acetaldehida se adiţionează la chinonă cînd se expune amestecul celor două substanţe la soare; se obţine dihidroxiacetofenonă (chinacetofenonă). Benzaldehida dă în mod asemănător dihidroxibenzofenona (Ciamician). Reacţiile acestea au, fără îndoială, un mecanism homolitic în care apar intermediar radicali liberi RCO·, de acelaşi tip cu cei ce apar în reacţiile de autoxidare ale aldehidelor. Chinonele adiţionează şi radicali liberi produşi pe alte căi.



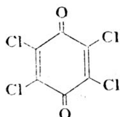
Dihidroxiacetofenonă

3. *Adiţii la legăturile duble* C=C. *a.* Prin tratarea chinonei cu clor la rece se obţine o diclorură şi o tetraclorură de chinonă:



Amîndouă aceste combinaţii sînt incolore. Prin încălzirea lor, de exemplu în soluţie alcoolică, ele elimină acid clorhidric; diclorura trece în clorchinonă iar tetraclorura dă un amestec de 2,5- şi 2,6-diclorchinonă. Bromul dă naştere unor derivaţi cu structură asemănătoare.

Prin tratarea energică a chinonei cu clor, se formează tetraclorchinona sau *cloranilul*. Substanţa aceasta se obţine mai uşor prin clorurarea energică a unor compuşi aromatici, cum sînt fenolul, anilina, *p*-fenilendiamina, acidul salicilic etc., cu clorat de potasiu şi acid clorhidric.

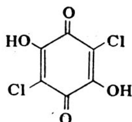


Cloranil

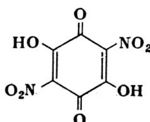
Cloranilul formează foiţe sau prisme aurii, greu solubile, cu p. t. 290°, şi tendinţă de a sublima. Se întrebuinţează ca agent oxidant în fabricarea unor coloranţi. De asemenea se utilizează cloranilul ca agent de dehidrogenare, pentru a transforma derivaţi hidrogenaţi ai benzenului, naftalinei, fenantrenului etc. în compuşii aromatici corespunzători. Reacţia se efectuează prin încălzirea compusului hidroaromatic cu cloranil în soluţie de xilen. Condiţiile acestea de reacţie sînt mai blînde decît, de ex., dehidrogenarea cu seleniu (vol. I), care cere o temperatură finală de 350°. Cloranilul se transformă în tetraclorhidrochinonă.

Cloranilul rezistă la agenţii oxidanţi cei mai puternici, cum este apa regală (molecula cloranilului nu conţine H).

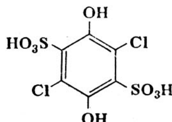
Atomii de clor din clor-chinone sînt reactivi şi pot fi substituiţi prin diverse grupe. Din cloranil se obţine, sub acţiunea alcaliilor, 2,5-diclor-3,6-dihidroxichinona sau *acidul cloranilic*, de culoare roşie; compusul acesta se comportă ca un acid bibazic tare. Prin încălzirea cloranilului cu nitrit de sodiu în soluţie apoasă concentrată, se formează *acidul nitranilic*, iar cu bisulfit de potasiu se formează în mod similar *acidul* 2,5-*diclorhidrochinon*-3,6-*disulfonic*.



Acid cloranilic



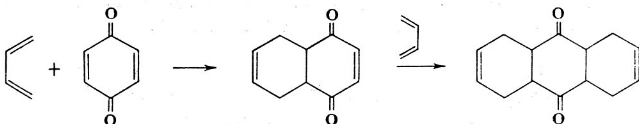
Acid nitranilic



Acid 2,5-diclorhidrochinon-3,6-disulfonic

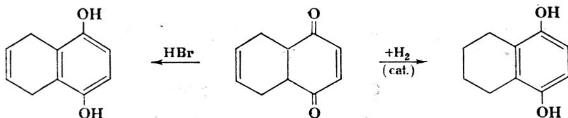
b. Persulfatul de potasiu în prezenţa oxidului de argint oxidează chinona, dînd acid maleic şi bioxid de carbon. Şi în această reacţie are loc intermediar o adiţie la legătura C=C.

c. Sinteza dien (O. Diels şi K. Alder, 1928). *p*-Benzochinona adiţionează uşor, la temperatura camerei, una sau două molecule de butadienă. Chinona are deci proprietăţi de „filodienă":

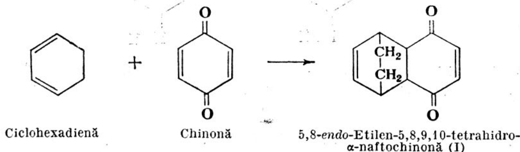


Monobutadien-chinona suferă, sub acţiunea acidului bromhidric, o izomerizare, ducînd la 1,4-dihidroxi-5,8-dihidronaftalină; prin hidrogenare

catalitică selectivă, monobutadien-chinona trece în 5,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetralină:

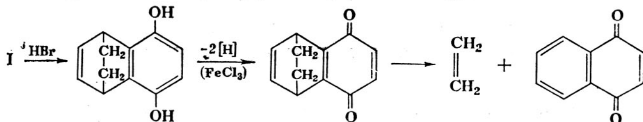


Dienele ciclice, cum sînt ciclopentadiena și ciclohexadiena, reacţionează cu chinonele formînd sisteme ciclice cu o „punte":

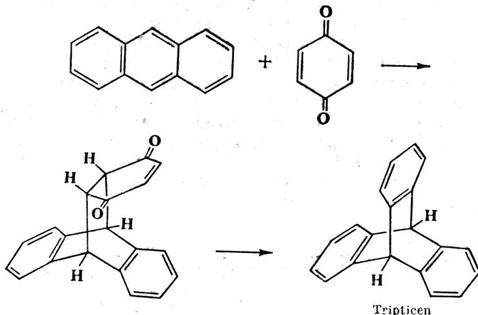


Ciclohexadienă Chinonă 5,8-*endo*-Etilen-5,8,9,10-tetrahidro-α-naftochinonă (I)

Prin tratare cu acid bromhidric, această combinaţie suferă o izomerizare asemănătoare celei descrise mai sus. Hidrochinona obţinută astfel trece, prin oxidare cu clorură ferică, în *endo*-etilennaftochinona respectivă. Aceasta suferă, prin încălzire, o descompunere termică dînd etenă și α-naftochinonă (descompunere după Alder-Rickert):



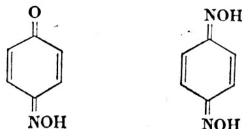
p-Benzochinona se condensează în mod similar și cu alte „diene", de exemplu cu antracenul (v. un caz similar, vol. I), dînd un aduct care a fost redus, printr-o succesiune de reacţii, pînă la hidrocarbura respectivă simetrică, *tripticenul* (Bartlett):



Tripticen

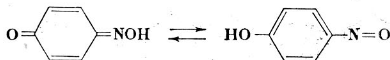
d. Diazometanul reacţionează cu chinonele, adiţionîndu-se la legătura C=C; rezultă combinaţii heterociclice, conţinînd nuclee pirazolice condensate cu inelul chinonic (adiţie 1,3-dipolară, v. p. 655).

4. *Reacţiile grupelor carbonil ale chinonelor*. Chinona reacţionează cu clorhidratul hidroxilaminei dînd o monoximă şi o dioximă:



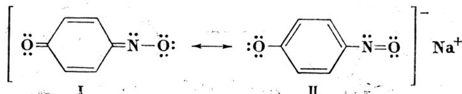
Chinon-monoxima formează cristale slab gălbui care se descompun pe la 120°. Chinon-dioxima este incoloră. Deci, prin oximare, culoarea chinonei se deschide.

Tautomeria benzoido-chinoidă. 1. *Tautomeria chinon-oximelor*. S-a constatat, încă de mult (H. Goldschmidt, 1884), că monoxima chinonei este în toate privinţele identică nitrozofenolului, care se obţine, precum se ştie, prin nitrozarea directă a fenolului sau prin hidroliza alcalină a nitrozodimetilanilinei. Există aşadar tautomerie între chinon-oximă şi nitrozofenol:

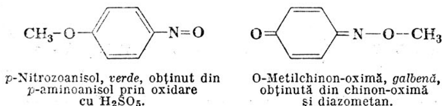


Prin oxidarea chinon-oximei se formează *p*-nitrofenol, prin reducere se formează *p*-aminofenol. În aceste reacţii, combinaţia se comportă deci potrivit formulei nitrozofenolice. Prin tratare cu hidroxilamină, chinon-oxima trece în chinon-dioximă, reacţionînd după formula chinoidă. Este împlinită deci condiţia tautomeriei, potrivit căreia substanţa reacţionează fie după una, fie după cealaltă dintre formulele posibile.

Chinon-oxima formează o sare de sodiu galbenă. Ca şi la alte combinaţii tautomere, anionul acestei sări ar putea avea fie formula I, derivînd de la chinon-oximă, fie formula II, derivînd de la nitrozofenol. După cum se vede, aceste două formule nu se deosebesc decît prin repartiţia electronilor π şi nu prin poziţiile atomilor; ele nu reprezintă deci două substanţe diferite, compuşii tautomeri formînd ioni de un singur fel (mezomeri). În aceşti anioni, repartiţia reală a electronilor π nu este corect reprezentată nici prin formula I nici prin II; electronii π au o repartiţie intermediară între stările extreme reprezentate prin aceste formule:



Se pune firește întrebarea, ce structură are chinon-oxima liberă? Culoarea galbenă deschis a substanței, în stare solidă cristalizată, pledează pentru structura chinoidă; dacă compusul ar avea structura nitrozofenolului, ar trebui să aibă culoare verde, cum au toți nitrozo-derivații aromatici. Deducția aceasta este confirmată din compararea culorii celor doi derivați metilați izomeri, în care atomul de hidrogen caracteristic este blocat:

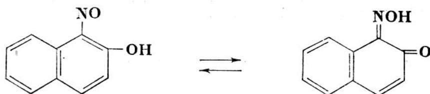


p-Nitrozoanisol, *verde*, obținut din *p*-aminoanisol prin oxidare cu H_2SO_5.

O-Metilchinon-oximă, *galbenă*, obținută din chinon-oximă și diazometan.

În soluția chinon-oximei se stabilește un echilibru între cele două forme tautomere. Se constată aceasta comparînd spectrele, foarte deosebite, ale celor doi eteri metilici (formulați mai sus) cu al chinon-oximei libere, dizolvate. În soluție eterică, echilibrul se stabilește la aprox. 70% chinon-oximă și 30% nitrozofenol (H. H. Hodgson). Echilibrul variază cu natura dizolvantului. Fenomenul se poate urmări chiar cu ochiul liber: soluțiile de chinon-oximă în dizolvanți disocianți (apă, alcool, eter) sînt verzi; în dizolvanți nepolari (benzen, cloroform) sînt galbene. În cele dintîi există și forma nitrozofenolică, cele din urmă conțin numai forma chinon-oximică. În dizolvanții polari predomină deci forma mai polară, în acest caz nitrozofenolul.

O tautomerie asemănătoare cu a *p*-nitrozofenolului se observă și la *nitrozonaftoli*. Prin nitrozarea directă a α-naftolului se obțin 2-nitrozo-1-naftolul și 4-nitrozo-1-naftolul, izomeri. Prin nitrozarea β-naftolului se formează 1-nitrozo-2-naftolul. Vom descrie, pe scurt, numai pe acesta din urmă:



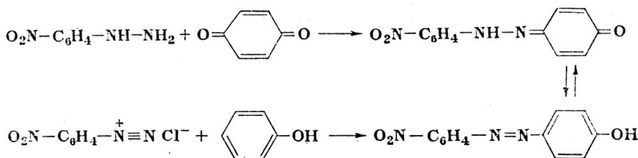
Această combinație formează cristale brune (p. t. 112°), ușor solubile în cei mai mulți dizolvanți. Soluțiile diluate apoase sînt verzui, ceea ce denotă existența formei nitrozo.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv specific pentru cobalt, cu care formează un precipitat purpuriu, $[C_{10}H_6O—(NO)]_3Co$, insolubil în acid clorhidric, care servește la separarea cobaltului de nichel. Formarea acestei combinații complexe interne se explică prin vecinătatea grupelor NOH și O.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv și pentru tirosină (atît liberă cît și combinată, în proteine), cu care dă o colorație roșie. Nici un alt amino-acid natural nu dă această reacție, care însă se observă și la alți fenoli.

2. *Tautomeria dintre chinon-hidrazone și hidroxi-azo-derivați. a.* Fenilhidrazina este oxidată de chinonă, după schema cunoscută, cu formare de benzen și azot. *p*-Nitro-fenilhidrazina și 2,4-dinitro-fenilhidrazina formează

însă hidrazone normale. Acestea sînt *identice* cu *p*-hidroxi-azo-derivații obținuți din nitro-aniline diazotate și cuplate cu fenol:

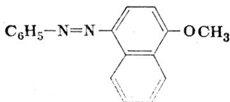


Chinon-hidrazonele sînt deci tautomere cu hidroxi-azo-derivații, într-un mod care se aseamănă cu tautomeria dintre chinon-oxime și nitrozofenoli.

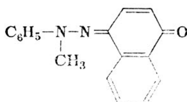
Chinonele naftalinei (fiind oxidanți mai slabi) reacționează cu fenilhidrazina și dau fenilhidrazone; acestea sînt tautomere cu hidroxi-azo-derivații obținuți prin cuplarea anilinei diazotate, cu naftoli.

S-a pus și aici întrebarea, ca și în cazul chinon-oximelor, dacă derivații obținuți în aceste reacții au structură chinoidă sau azoidă (benzoidă). Reacțiile chimice ale substanțelor de acest fel nu pot servi pentru a alege între cele două formule posibile (ca dealtfel în nici unul din cazurile de tautomerie). Majoritatea reacțiilor sînt ale formei azoide; așa de exemplu, prin metilare sau acilare se obțin eteri și esteri ai grupei fenolice. Se cunosc însă și reacții ale formei chinoide. Astfel, *p*-hidroxi-*p'*-nitroazobenzenul (formulat mai sus) adiționează ciclopentadiena după schema dien, o reacție pe care nu o poate da decît izomerul chinoidic. Trebuie să admitem deci că, în soluție și în stare topită, cele două forme sînt în echilibru.

b. Se pot obține informații privitoare la stabilirea echilibrului în soluție, cu ajutorul spectrelor de absorbție. Metoda aceasta se bazează, după cum s-a arătat și mai sus, pe compararea spectrelor unor derivați „înghețați" ai fiecăreia din forme, în care hidrogenul caracteristic este înlocuit printr-o grupă metil. Asemenea derivați ai formei azoide se obțin prin metilarea directă a hidrogenului fenolic; derivați similari ai formei chinoide se formează prin condensarea chinonei respective cu metil-fenil-hidrazina nesim. Așa de ex., în cazul colorantului azoic *oranj I*, se obține, prin metilare, eterul formei azoide; derivatul N-metilat al formei chinoide se prepară din metil-fenil-hidrazină și α-naftochinonă.

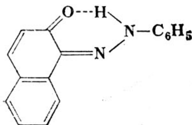


Eterul formei azoide



Derivatul metilat al formei chinoide

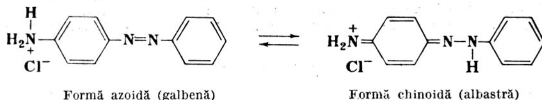
Spectrele acestor doi derivați se deosebesc în mod caracteristic. Prin compararea lor cu spectrul substanței nemetilate, s-a găsit că în soluție se stabilește un echilibru între forma azoidă și forma chinoidă; în soluție de piridină domină cea dintîi; în acid acetic și nitrobenzen, cea de-a doua; în benzen cele două componente se găsesc în proporție aproape egală.



c. La *orto-hidroxi-azo-derivați*, judecînd după spectrul de absorbție, echilibrul dintre forma chinoidă și forma azoidă este mult deplasat înspre forma chinoidă. Apoi *orto*-hidroxi-azo-derivații se dizolvă greu în hidroxid de sodiu. Forma chinoidă este stabilizată aici printr-o legătură de hidrogen, în

modul indicat în formula de mai sus. Existența legăturii chelatice a fost confirmată și prin spectrul în infraroșu, care, după cum se știe, este cel mai sigur diagnostic pentru legătura de hidrogen. După cum s-a arătat mai înainte, *o*-hidroxi-azo-derivații au și proprietatea de a forma combinații complexe interne cu unele metale.

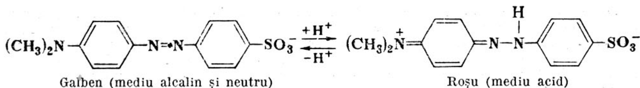
3. *Cromoizomeria coloranților azoici. a.* A. Hantzsch a dovedit, prin numeroase observații și măsurători de spectre, că derivații azoici cu grupe bazice, cum este *p*-amino-azobenzenul (v. acolo), formează două feluri de săruri: unele de culoare deschisă (galbene), altele de culoare închisă (albastre). Primele au o structură azoidă, din care cauză culoarea este numai puțin deosebită de a colorantului liber; cele din urmă sînt chinoide:



Formă azoidă (galbenă) Formă chinoidă (albastră)

Una din forme se transformă în cealaltă (în general forma stabilă este cea colorată mai închis). În soluție se stabilesc echilibre, ceea ce dovedește caracterul tautomer al acestei „cromoizomerii".

b. După cum se știe, colorantul azoic numit *metiloranj* este galben, în mediu neutru sau alcalin, și roșu, în mediu acid. Metiloranjul are în mediu alcalin și neutru o structură azoidă (sare de Na), iar în mediu acid are o structură chinoidă:



Galben (mediu alcalin și neutru) Roșu (mediu acid)

Și la metiloranj s-a arătat că acidul liber există, în afară de forma roșie menționată mai sus, și într-o formă galbenă, foarte nestabilă, cu structură azoidă asemănătoare cu a sării de sodiu.

c. p-Nitrozodimetilanilina suferă o interesantă schimbare structurală la formarea de săruri cu acizii. *p*-Nitrozodimetilanilina are culoarea verde a nitrozo-derivaților aromatici; clorhidratul ei este însă galben, iar spectrul acestei săruri este mult diferit de al bazei libere. Această schimbare profundă de culoare se explică prin aceea că protonul nu se fixează la grupa $N(CH_3)_2$, ci la grupa NO, ceea ce produce o deplasare de electroni în întregul sistem:



Reacțiile clorhidratului nitrozodimetilanilinei confirmă structura chinoidă a acestuia.

Despre indicatori. Indicatorii acid-bază sînt acizi slabi sau baze slabe (Ostwald), care au în stare neionizată o culoare diferită de aceea a stării ionizate. Firește, nu ionizarea propriu-zisă determină schimbarea culorii, ci modificarea structurală care o însoțește (Hantzsch). Studiul indicatorilor comportă deci, pe de o parte, stabilirea modificărilor structurale ce determină schimbarea culorii, pe de altă parte, cunoașterea echilibrului termodinamic al ionizării indicatorului în funcție de concentrația ionilor de hidrogen din soluție.

Se folosesc în practică numeroși indicatori acid-bază, din diferite clase de coloranți sintetici sau naturali. S-a arătat mai sus cum variază structura anumitor coloranți azoici, în mediu acid și în mediu bazic. Cu ocazia descrierii altor coloranți, se vor arăta modificările de structură (și de culoare) ce însoțesc variația concentrației ionilor de hidrogen din soluție.

Celălalt aspect al problemei, condițiile în care se produce „virarea" culorii indicatorului, este deosebit de important pentru utilizarea practică a indicatorilor.

Indicatorii fiind acizi sau baze slabe, orice indicator poate exista, potrivit teoriei lui Brönsted-Lowry, într-o formă acidă (simbol HI) și o formă bazică (I^-). În soluție indicatorul se ionizează, ceea ce se poate formula (fără a reprezenta intervenția dizolvantului), în modul următor:



$$HI \rightleftarrows H^+ + I^- \quad (1)$$

Aplicînd legea maselor se obține:

$$\frac{[H^+]\,[I^-]}{[HI]} = K_i \quad (2)$$

sau

$$\frac{[I^-]}{[HI]} = \frac{K_i}{[H^+]} \quad (3)$$

în care constanta de echilibru, K_i, este numită *constanta indicatorului*, iar mărimile incluse în paranteze pătrate reprezintă, ca de obicei, concentrații. (Pentru considerații riguroase trebuie să se țină seamă, firește, de activitățile speciilor dizolvate.)

Din ecuația 3 rezultă că raportul dintre concentrația formei bazice și a formei acide, $[I^-]/[HI]$, este o funcție a concentrației ionilor de hidrogen, $[H^+]$. Atunci cînd $[I^-]=[HI]$, adică atunci cînd jumătate din indicatorul prezent se află în forma bazică și jumătate în forma acidă, vom avea $[H^+] = K_i$. Cînd concentrația $[H^+]$ se abate puțin de la valoarea K_i, concentrațiile $[I^-]$ și $[HI]$ își schimbă de asemenea puțin valorile lor, așa încît să satisfacă relația 3. În consecință, nu se poate vorbi de un *punct de viraj*, adică de o anumită concentrație a ionilor de hidrogen $[H^+]$ la care s-ar produce transformarea indicatorului din forma acidă în forma bazică sau invers, ci această transformare se produce gradual, într-un anumit *interval* sau *domeniu de viraj*, care este cuprins între anumite valori ale concentrației ionilor de hidrogen, din jurul valorii K_i. Lărgimea acestui interval variază de la un indicator la altul, după intensitatea culorii celor două forme ale sale. Intervalele de viraj ale diferiților indicatori sînt împrăștiate de-a lungul scării *pH*, fiind determinate de valoarea constantei K_i (v. tabela 19). Într-un dizolvant dat, de exemplu în apă, această constantă este o proprietate caracteristică a fiecărui indicator; ea este influențată într-o mică măsură de substanțele străine dizolvate în aceeași soluție, în special de săruri.

În figura 32 sînt reprezentate proporțiile de indicator, prezente în formă bazică, în funcție de *pH*, pentru cîțiva indicatori uzuali. Scara de *pH* este reprezentată pe abscisă, iar concentrația formei bazice, în procente din cantitatea totală de indicator, pe ordonată. Curbele se apropie asimptotic de axa absciselor și sînt simetrice față de punctul de inflexiune, care este situat exact la raportul de transformare de 50 % a formei acide în forma bazică. În acest punct $pH = pK_i$. Fiecărei valori *pH* îi corespunde un raport determinat de formă bazică față de forma acidă.

Cu cît indicatorul este un acid mai slab (cu cît constanta indicatorului, K_i, are o valoare mai mică) cu atît indicatorul virează (cu o bază) la un *pH* mai mare. Împrăștierea intervalelor de viraj ale diferiților indicatori de-a lungul scării de *pH* este deci determinată de tăria lor acidă.

Tabela 19

Intervalul de viraj și culoarea cîtorva indicatori

Indicator		Interval de viraj pH	Culoare	
Nume	Structură		de aciditate	de bazicitate
Metil-violet	Amestec de pentametil- și hexametil-pararozanilină	0,1—3,2	albastru	violet
Tropeolină 00	Difenilamino-azo-*p*-benzen-sulfonat de Na	1,3—3,2	roșu	galben
Galben-metil	Dimetilamino-azobenzen	2,9—4,1	roșu	galben
Metiloranj	Acid *p*-dimetilamino-azo-benzen-*p*′-sulfonic	3,1—4,5	roșu	galben
Roșu-metil	Acid *p*-dimetilamino-azo-benzen-*o*′-carboxilic	4,2—6,3	roșu	galben
p-Nitrofenol	*p*-Nitrofenol	5,0—7,0	incolor	galben
Turnesol	Structură necunoscută	cca. 6—8	roșu	albastru
Roșu-cresol	*o*-Cresolsulfoftaleină	7,2—8,8	galben	roșu
α-Naftolftaleină	—	7,8—9,0	roz-brun	albastru-verde
Albastru-timol	Timolsulfoftaleină	8,0—9,6	galben	albastru
Fenolftaleină	Lactona acidului 4′,4″-dihidroxi-trifenilcarbinol-2-carboxilic	8,3—10	incolor	roșu
Timolftaleină	—	9,3—10,5	incolor	albastru
Galben de alizarină R	Acid *p*-nitrobenzen-azo-salicilic	10,1—12,1	galben	portocaliu

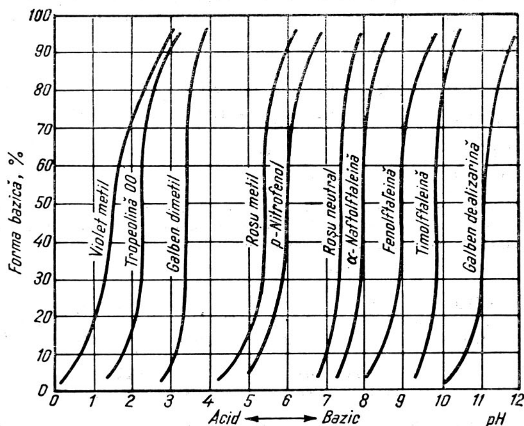
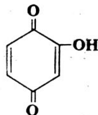


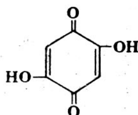
Fig. 32. Curbe de neutralizare ale cîtorva indicatori uzuali.

2. HIDROXI-CHINONE

Hidroxi-*p*-benzochinone. 2-*Hidroxichinona* se obţine din hidroxihidrochinonă (vol. I) prin oxidare cu oxid de argint, în soluţie benzenică, în prezenţă de sulfat de sodiu anhidru pentru legarea apei (Willstaetter). Se prezintă sub formă de ace galbene, care se descompun la 120°, fără a se topi. Are un caracter slab acid. Cu alcalii se colorează roşu-brun închis, apoi negru. Prin reducere trece în hidroxihidrochinonă, cu care formează o chinhidronă. 2-*Metoxichinona* (p.t. 145°) mult mai stabilă se obţine din metoxihidrochinonă prin oxidare cu bioxid de plumb.



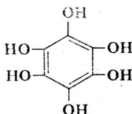
2-Hidroxichinonă



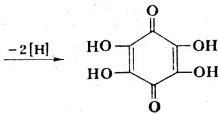
2,5-Dihidroxichinonă

2,5-*Dihidroxichinona* se obţine pe mai multe căi, de exemplu prin hidroliza acidă a 2,5-dianilinochinonei. De asemenea se formează prin hidroliza eterilor ei. Aceştia au proprietatea remarcabilă de a se hidroliza atît cu acizi cît şi cu baze, comportîndu-se prin urmare ca nişte esteri. 2,5-Dihidroxichinona formează cristale galbene, care sublimă pe la 215° descompunîndu-se parţial; are caracterul unui acid bibazic. 2,5-*Dimetoxichinona* şi 2,5-*dietoxichinona* se obţin prin încălzirea *p*-benzochinonei, cu alcoolii respectivi şi clorură de zinc (adiţie 1,4 şi dehidrogenare).

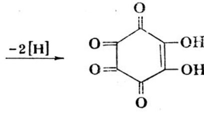
Tetrahidroxichinona se obţine din hexahidroxibenzen prin oxidare cu aer în soluţie alcalină. De asemenea se obţine din mezo-inozitol prin oxidare cu acid azotic sau din diaminodihidroxichinonă prin hidroliză cu acid clorhidric concentrat la fierbere. Se prezintă sub formă de cristale negre, cu luciu metalic verde, galbene prin transparenţă; este un acid bibazic tare.



Hexahidroxibenzen

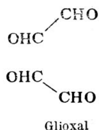


Tetrahidroxichinonă

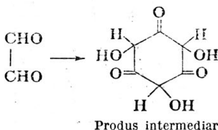


Acid rodizonic

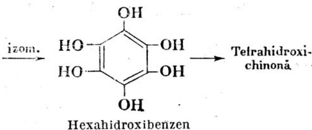
O altă metodă de preparare a tetrahidroxichinonei constă în autocondensarea glioxalului, în soluţie alcalină, în prezenţa aerului. Reacţia are loc după schema condensării benzoinice şi trece prin faza intermediară a hexahidroxibenzenului:



Glioxal



Produs intermediar



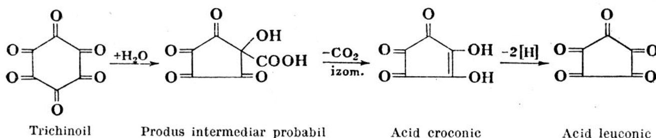
Hexahidroxibenzen

Acidul rodizonic se formează prin reducerea trichinoilului cu bioxid de sulf sau prin oxidarea hexahidroxibenzenului conform formulării de mai sus (şi anume sub forma sării de potasiu,

obținută din sarea de potasiu a hexahidroxibenzenului prin spălare cu etanol, la aer). Formează cristale incolore, ușor solubile în apă, ce se descompun repede. *Sarea de potasiu* formează cristale cafenii cu luciu superficial albastru, formînd soluții galbene. Se utilizează ca indicator în chimia analitică.

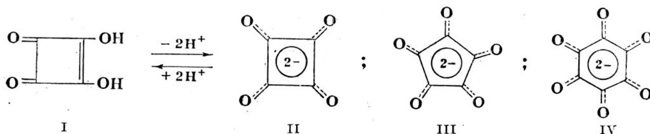
Trichinoilul se obține din acidul rodizonic prin oxidare cu acid azotic. Se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, cu compoziția $C_6O_6 + 6H_2O$; aceasta se topește la 95° cu degajare de apă și CO_2. O parte din apă este legată de grupele CO, ca în alte policetone. Prin reducere cu clorură stanoasă, trichinoilul se transformă în hexahidroxibenzen.

Prin fierbere cu apă, trichinoilul se transformă în *acidul croconic*, degajînd bioxid de carbon. Îngustarea de ciclu care are loc în această reacție se explică printr-o transpoziție benzilică:



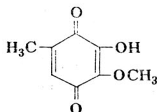
Acidul croconic are o culoare galbenă. Prin oxidare se transformă în *acidul leuconic*, o combinație de fapt neutră, cristalizînd cu patru molecule de apă și (din cauza aceasta) incoloră.

În legătură cu acidul croconic și cu acidul rodizonic vom mai menționa *acidul squaric* (diceto-ciclobutendiolul) (I), un acid aproape la fel de tare ca acidul sulfuric (Cohen și colab., 1954; West, 1963). Tăria acizilor din această clasă se explică prin conjugarea continuă, simetrică, din anionii lor (II, III și IV).

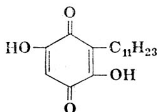


Acești anioni formează complecși stabili cu ioni de metale bivalente, ca Cu, Fe, Zn, Ni, Mn, Co și Ca și trivalente ca Fe și Al.

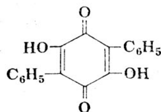
În natură se găsesc mulți derivați ai hidroxi-chinonelor. Astfel, din planta erbacee ruscuța primăvăratică sau spînț *(Adonis vernalis)* s-a izolat 2,6-dimetoxi-*p*-benzochinona.



Fumigatină



Embelină



Acid poliporic

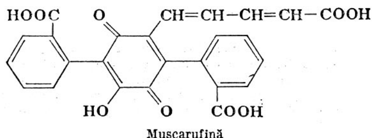
Fumigatina, pigmentul unui mucegai, *Aspergillus fumigatus*, este o hidroxi-metoxi-toluchinonă. Ca și penicilina, fumigatina este foarte toxică pentru bacterii, dar este toxică și pentru animalele superioare.

Embelina, principiul colorant din fructele de *Ribes embelia* (India), este un derivat al 2,5-dihidroxichinonei, cu o catenă normală de 11 atomi de carbon. Este folosită în India ca medicament anthelmintic.

În multe ciuperci se găsesc derivați colorați ai 2,5-dihidroxichinonei, cu două grupe fenil în pozițiile 3,6, și care trec în terfenil, prin reducere energică. Una dintre aceste combinații, *acidul poliporic*, a fost izolată dintr-un burete crescînd pe stejar, *Polyporus nidulans*. Acidul poliporic a fost sintetizat din difenilchinonă, prin dibromurare în nucleul chinonic și hidroliză (F. Kögl).

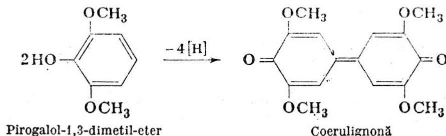
Atromentina, colorantul unei alte ciuperci, *Paxillus atromentosus*, are o formulă analoagă acidului poliporic, conținînd în poziția *para* a fiecăruia dintre nucleele benzenice cîte o grupă OH.

Muscarufina este colorantul roșu din obișnuiții bureți pestriți *(Amanita muscaria)*:



Muscarufină

Coerulignona (cedriret) este un derivat al difenochinonei. Apariția acestei combinații, sub formă de cristale albastre închis, a fost observată mai de mult în tehnică la purificarea oțetului de lemn (vol. I) cu dicromat de potasiu. În această oxidare, coerulignona se formează din 1,3-dieterul pirogalolului, o componentă normală a gudroanelor de la distilarea lemnului:



Pirogalol-1,3-dimetil-eter Coerulignonă

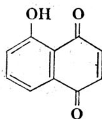
Prin reducere cu staniu și acid clorhidric coerulignona trece într-un dihidroderivat incolor, din care se regenerează chinona prin oxidare.

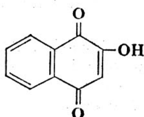
Hidroxi-naftochinone. *Juglona*, 5-hidroxi-1,4-naftochinona, cristale brune-roșii, p. t. 155°, se găsește, sub formă de leucoderivat, în cojile nucilor verzi *(Juglans regia)*. Acest leucoderivat se oxidează la aer colorîndu-se brun închis.

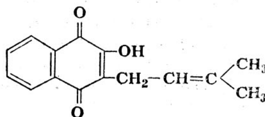
Izomeră cu juglona este *lawsona*, 2-hidroxi-1,4-naftochinona, ace galbene cu luciu metalic, care se izolează din planta indiană henna *(Lawsonia alba)*. Servește la vopsitul părului.

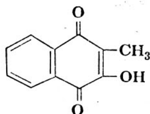
Dintre ceilalți derivați naturali ai hidroxinaftochinonei, vom mai menționa numai *lapacholul*, colorantul din lemnul de lapacho sudamerican. Com-

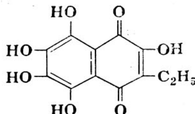
binaţia aceasta diferă de lawsonă, printr-o catenă laterală compusă dintr-un rest de izopren.


Juglonă


Lawsonă


Lapachol


Ftiocol

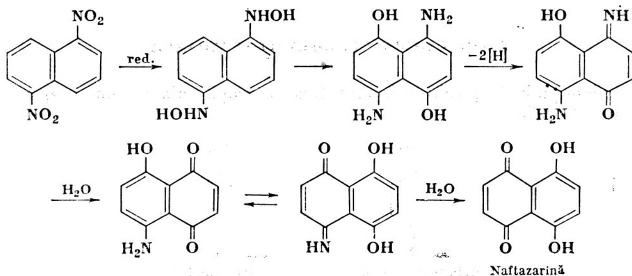

Echinocrom

Ftiocolul, 2-metil-3-hidroxi-1,4-naftochinona (ace galbene, cu p. t. 173°), a fost izolat din bacilii tuberculozei. Combinaţia aceasta se formează, probabil, prin oxidarea vitaminei antihemoragice K (v. acolo), care este tot un derivat al naftochinonei.

Echinocromul este colorantul roşu, cu funcţiune de exohormon, produs de ouăle ariciului de mare *(Arbacia pustulosa)*. În concentraţie extrem de mică (1 : 1,2 · 10^9), în apă de mare, această substanţă provoacă mişcarea spermatozoizilor înspre ou, atrăgîndu-i de ex., într-o capilară, în care se află oul.

Naftazarina, 5,8-dihidroxi-1,4-naftochinona, un colorant sintetic, se obţine prin încălzirea amestecului de 1,5- şi 1,8-dinitronaftalină, obţinut la nitrarea naftalinei (vol. I), cu acid sulfuric fum. şi cu sulf, după care se diluează cu apă şi se fierbe.

Mecanismul probabil al reacţiei este, după O. Dimroth, următorul:

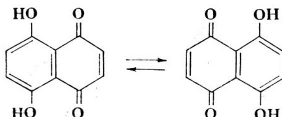


Naftazarină

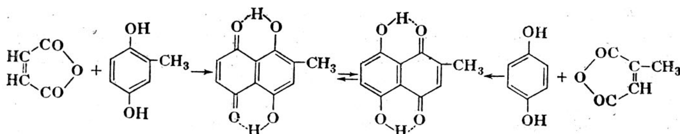
Naftazarina formează cristale roșii-brune. Se întrebuințează sub forma combinației bisulfitice ușor solubile, numită *negru de alizarină S*, pentru vopsirea lînii și imprimarea bumbacului. Cu mordant de crom se obține o colorație neagră foarte rezistentă.

Prin reducere cu clorură stanoasă, naftazarina dă 1,4,5,8-tetrahidroxinaftalină; prin oxidare cu tetraacetat de plumb, ea trece în 1,4,5,8-naftodichinonă, cristalizată aproape incoloră. Cea dintîi se oxidează foarte ușor, cea de-a doua se reduce regenerînd naftazarina.

Naftazarina și combinațiile înrudite prezintă o tautomerie, datorită căreia rămîne neprecizat care dintre cele două inele este în formă chinoidă:



Din cauza acestei tautomerii nu se pot izola izomerii care ar trebui să se formeze prin introducerea de substituenți în nucleul naftazarinei. Astfel se obține aceeași metilnaftazarină cînd se condensează, fie anhidridă maleică cu metilhidrochinonă, fie anhidridă citraconică cu hidrochinonă:



Această tautomerie este favorizată de legăturile de hidrogen interne care ușurează migrarea hidrogenului între cele două poziții posibile. De asemenea, structura aceasta explică formarea combinației chelatice stabile cu cromul.

3. CHINON-IMINE. INDOFENOLI ȘI INDAMINE

Chinon-iminele prezintă interes fiindcă grupa chinon-iminică apare în mulți coloranți.



Chinon-monoimină

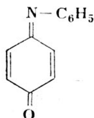


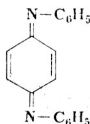
Chinon-diimină

Chinon-monoimina se prepară din *p*-aminofenol, iar chinon-diimina din *p*-fenilendiamină, prin oxidare cu oxid de argint, în soluție eterică (R. Willstaetter, 1907). Ambele sînt substanțe solide, incolore, extrem de nestabile, sensibile la lumină. În soluție se descompun repede, polimerizîndu-se. O proprietate caracteristică a chinon-iminelor este ușurința cu care se hidrolizează cu acizi diluați, dînd chinonă și amoniac.

N-*Metil-chinon-iminele* sînt slab galbene și tot atît de nestabile ca substanțele de bază.

Prin înlocuirea atomilor de hidrogen de la azot, cu grupa C_6H_5, molecula se stabilizează. *Chinon-monoanilul*, sau N-*fenil-chinon-imina* (p. t. 97°), se obține prin oxidarea *p*-hidroxi-difenilaminei, iar *chinon-dianilul* sau N,N'-difenil-chinon-diimina (p. t. 180°), prin oxidarea difenil-*p*-fenilendiaminei, cu oxid de mercur în soluție benzenică:



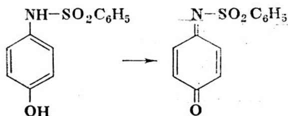


Chinon-monoanil (roșu) Chinon-dianil (roșu închis)

Compușii din această clasă au caracter chinonic. Prin reducere chinon-iminele trec în amino-fenolii sau în diaminele din care au fost preparate. Chinon-iminele simple și derivații lor N-alchilați dau aducți cu ciclopentadiena, după schema sintezei dien, la fel ca *p*-benzochinona. Chinon-dianilul reacționează cu anilina dînd azofenină.

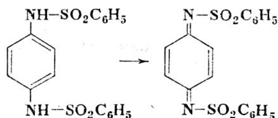
Stabilizarea moleculei prin grupele fenil introduse la atomii de azot este rezultatul unei conjugări între aceste grupe și inelele chinonice. Această conjugare este responsabilă și pentru închiderea culorii, după cum se va arăta în alt loc.

Chinon-sulfonimide. Prin oxidarea sulfonamidei *p*-aminofenolului și a disulfonamidei *p*-fenilendiaminei, cel mai bine cu tetraacetat de plumb în acid acetic, se obțin *chinon-monosulfonimida*, respectiv *chinon-disulfonimida* (R. Adams, 1950):



Chinon-monosulfonimidă

;



Chinon-disulfonimidă

Chinon-monosulfonimida, galbenă, și chinon-disulfonimida, incoloră, sînt compuși cristalizați (p.t. 134° cu descompunere și 189°), perfect stabili. Pe

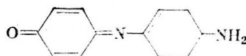
aceeaşi cale au fost obţinute disulfonimide ale celor trei chinone ale naftalinei precum şi a difenochinonei. Stabilitatea remarcabilă a acestor compuşi se datoreşte blocării electronilor neparticipanţi ai atomilor de azot, prin efectul inductiv puternic atrăgător de electroni al grupelor sulfonice.

Chinon-sulfonimidele dau cu mare uşurinţă reacţii analoage cu cele descrise înainte la chinone, de ex. adiţii 1,4 de hidracizi, de hidrocarburi aromatice (sub acţiunea catalitică a clorurii de aluminiu), sinteze dien cu butadienă şi omologii ei etc.

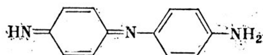
Indofenoli şi indamine. Indofenolii şi indaminele derivă de la N-fenil-chinon-imina, descrisă mai sus, şi de la N-fenil-chinon-diimină, prin introducere de grupe HO sau NH_2 la grupele fenil. Se disting următoarele trei tipuri principale:



Indofenol

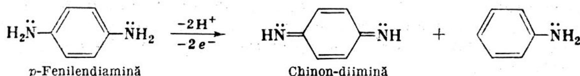


Indoanilină

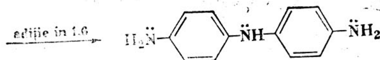


Indamină

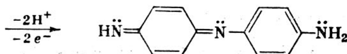
Indofenolii şi indaminele se prepară prin oxidarea amestecului unui *p*-aminofenol sau unei *p*-fenilendiamine (conţinînd cel puţin o grupă NH_2), cu un fenol sau cu o amină aromatică. Oxidarea se face cu clorură ferică, cu bioxid de plumb sau cu dicromat de potasiu, la rece (în condiţii mai energice se formează coloranţi din clasa fenazinei; v. acolo). Cea mai simplă indamină, *albastrul fenilen*, se obţine prin oxidarea unui amestec de *p*-fenilendiamină cu anilină. Se admite formarea intermediară a chinon-diiminei, care adiţionează anilină în poziţia 1,6, dînd naştere leucoderivatului (dihidroderivatului) indaminei. Acesta se oxidează mai departe pînă la indamină:



p-Fenilendiamină Chinon-diimină



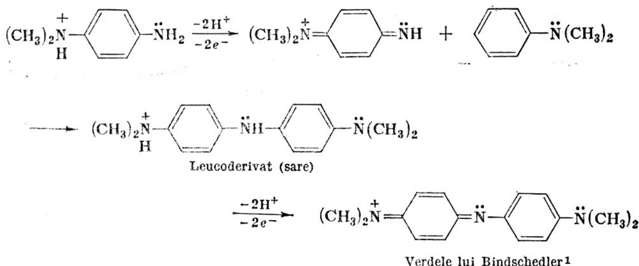
Leucoderivatul indaminei



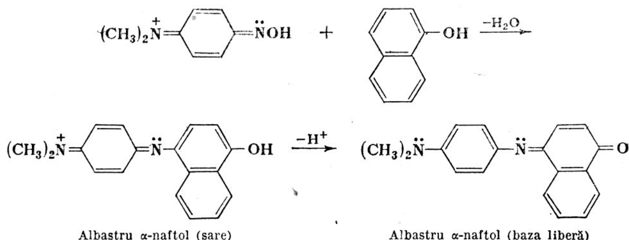
Indamină (Albastru fenilen; baza liberă)

Asemenea împreunări de fenilendiamine cu amine aromatice își găsesc aplicații în multe sinteze de coloranți de tip indaminic.

Printr-o sinteză asemănătoare se obține *verdele dimetilfenilen* (verdele lui Bindschedler), prin oxidarea unui amestec de dimetil-*p*-fenilendiamină (amina lui Wurster) cu dimetilanilină. Pentru ușurința formulării, admitem că numai grupa $N(CH_3)_2$ apare în formă de sare:



O altă metodă constă în condensarea *p*-nitrozodimetilanilinei (și la fel a *p*-nitrozofenolului) cu fenoli sau cu amine. Cu α-naftol se obține astfel *albastrul α-naftol*. Condensarea făcîndu-se în mediu acid, nitrozodimetilanilina reacționează sub forma clorhidratului ei:



Prin condensarea similară a clorhidratului nitrozodimetilanilinei, cu dimetilanilină, se obține verdele lui Bindschedler.

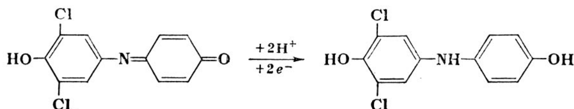
Indofenolii și indaminele simple sînt colorate albastru sau verde. Acizii hidrolizează ușor aceste combinații formînd chinonă (reacție generală a chinon-iminelor). Prin hidroliză bazică, indaminele trec în indoaniline.

[1] Pentru simplificare se vor formula aici, și la fel în cazul altor săruri de colorant, numai ionii colorați organici.

Prin hidrogenare, indofenolii şi indaminele trec în *leucoderivaţi* (dihidroderivaţi) incolori. După cum se vede din formule, aceştia sînt derivaţi ai difenilaminei, substituiţi în poziţiile *para* cu grupe OH sau NH_2. Leucoderivaţii se oxidează uşor, în prezenţa alcaliilor chiar cu oxigenul din aer, regenerînd colorantul.

Valoarea practică a indofenolilor şi a indaminelor în vopsitoria textilă este mică, din cauza instabilităţii lor faţă de acizi. Unii compuşi din această clasă servesc însă ca materii prime pentru fabricarea safraninelor şi a coloranţilor de sulf. Albastrul α-naftol, ieftin şi rezistent la spălare şi lumină, dar nu la acizi, a fost utilizat sub formă de colorant de cadă, leucoderivatul său avînd proprietăţi substantive.

Diclorindofenolul serveşte ca reactiv pentru acidul ascorbic fiind redus de către acest compus pînă la leucoderivat (reactivul lui Tillman):

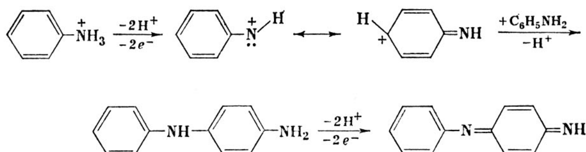


Compusul acesta are şi proprietăţi de indicator (albastru cu bazele şi roşu cu acizii). În fotografia în culori se utilizează coloranţi din clasa indofenolilor şi indaminelor.

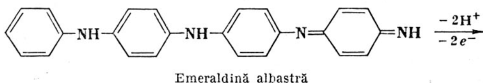
Negrul de anilină este un colorant de developare care se obţine prin oxidarea directă a anilinei pe fibra de bumbac, în baie acidă. După un procedeu mai vechi, vopsirea se face într-o baie care conţine anilină, dicromat de sodiu, acid clorhidric şi sulfat de cupru drept catalizator de oxidare. Procedeele mai noi folosesc băi conţinînd clorhidrat de anilină, clorură de amoniu, clorat de sodiu şi o sare de vanadiu sau de cupru. După acest tratament fibra capătă o culoare verde închis. Pentru obţinerea culorii negre, se tratează fibra încă o dată cu anilină, dicromat şi acid sulfuric.

Rezistenţa la lumină şi la clor a negrului de anilină este comparabilă cu a coloranţilor de cadă, mult mai scumpi; de aceea acest colorant este încă mult utilizat. Negrul de anilină se foloseşte şi ca pigment.

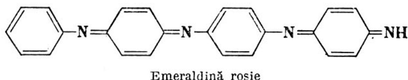
Se admite, după Willstaetter (1907), că în reacţiile care duc la formarea negrului de anilină se unesc întîi două molecule de anilină, spre a da fenil-chinon-diimina:



Două molecule ale acestei combinații se adiționează apoi, după schema indaminică (v. mai sus) și dau *emeraldina albastră*, care se transformă prin oxidare în *emeraldina roșie*:

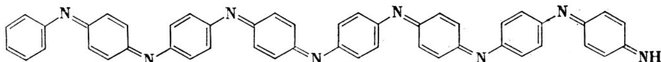


Emeraldină albastră



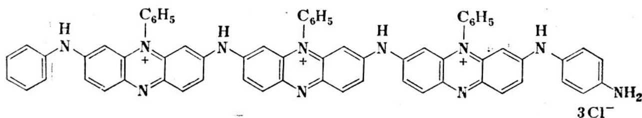
Emeraldină roșie

Două molecule de emeraldină roșie se unesc, în sfîrșit, în același mod și dau *nigranilina* (compusă din opt nuclee, cinci benzoide și trei chinoide). Aceasta prin oxidare trece în *pernigranilină*, de culoare verde închis. Molecula acestei combinații din urmă este compusă din opt nuclee, patru benzoide și patru chinoide:



Formula aceasta de poliindamină se bazează, după Willstaetter, pe următoarele fapte: prin oxidare în anumite condiții se obține *p*-benzochinonă cu un randament aproape cantitativ; inelele ce compun molecula sînt deci substituite numai în pozițiile *para*. Prin hidroliză cu acid sulfuric diluat se elimină o optime din azotul total, sub formă de amoniac. Molecula trebuie să conțină deci opt inele, dintre care unul este diferit de celelalte șapte. Acesta este inelul marginal a cărei grupă =NH trece prin hidroliză în =O degajînd amoniac. Colorantul care rezultă este negru.

Negrul de anilină propriu-zis, care se obține pe fibră după a doua tratare, corespunde după Green (1913) următoarei formule:



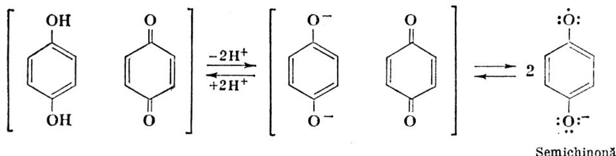
şi provine printr-o condensare oxidativă a pernigranilinei cu anilină, după schema safraninelor (v. acolo).

Prin folosirea de *p*-bromanilină, s-a dovedit că la transformarea pernigranilinei în negru de anilină intră în moleculă trei resturi de anilină.

Coloranţi de oxidare bruni, de diferite nuanţe, se obţin prin oxidarea *p*-fenilendiaminei, a unor derivaţi ai ei, precum şi ai *o*- şi *p*-aminofenolului, direct pe fibră; se utilizează pentru vopsirea blănurilor şi a părului („Ursoli").

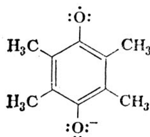
4. SEMICHINONE (RADICALI IONI CHINOIZI)

La oxidarea hidrochinonei, în mediu puternic alcalin, apare intermediar o coloraţie albastră intensă, dar trecătoare, datorită unui radical-ion, numit *semichinonă*. Acelaşi radical-ion albastru se formează la tratarea chinhidronei cu baze tari, de ex. cu metoxid de sodiu în metanol sau cu hidroxid de bariu solid. Semichinona se formează prin transferul unui electron de la anionul hidrochinonei la chinonă:



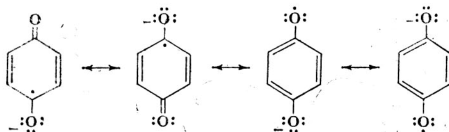
Semichinonă

În condiţiile acestor reacţii, semichinona se formează în concentraţie prea mică şi ea este prea nestabilă pentru a putea fi izolată, dar avînd un electron impar ea poate fi identificată prin metoda rezonanţei electronice de spin (vol. I).

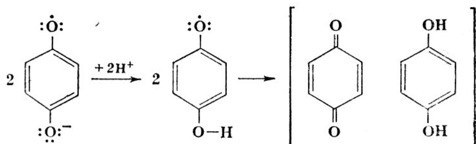


Dacă formarea chinhidronei este împiedicată steric prin substituenţi voluminoşi, cum este cazul la tetrametilbenzochinonă (durochinonă), se obţine prin reducerea acesteia o semichinonă stabilă în soluţie alcalină (la *pH* 13). Soluţia semichinonei cu formula alăturată are culoare brună şi este paramagnetică (L. Michaelis, 1938). (Dacă soluţia ar conţine o chinhidronă ar fi diamagnetică.)

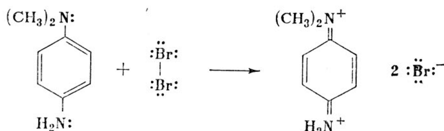
Stabilitatea radicalilor-ioni semichinonici se datorește unei conjugări a electronului impar cu ceilalţi electroni neparticipanţi şi electronii π ai moleculei:



Semichinonele nu pot exista în soluţie neutră sau acidă, fiindcă radicalul ce ia naştere prin acceptarea unui proton de la dizolvant se transformă imediat în chinhidronă, prin disproporţionare (transferul unui electron şi a unui proton):



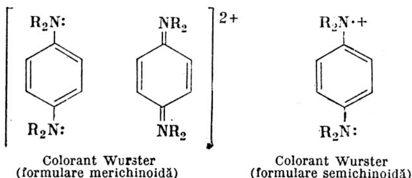
Coloranţii Wurster. Semichinone au fost observate întîi cu ocazia oxidării *p*-fenilendiaminei şi a unor derivaţi ai ei. Oxidarea completă a N-dimetil-*p*-fenilendiaminei nesimetrice (amina lui Wurster) cu brom duce la bromhidratul dimetilchinon-diiminei, de culoare slab gălbuie:



Cu numai o jumătate mol de brom se obţine un compus intens colorat roşu închis, stabil în soluţie, din care poate fi izolat (*roşul lui Wurster*, 1879). Din N,N-tetrametil-*p*-fenilendiamină se obţine, în mod similar, *albastrul lui Wurster*. Alţi derivaţi ai *p*-fenilendiaminei, şi chiar această diamină, se comportă la fel.

Pentru explicarea culorii închise a coloranţilor Wurster s-a admis, la început, că aceştia au structura unor complecşi moleculari analogi chinhidronelor, în care starea chinoidă ar fi uniform distribuită între ambele

nuclee (de aceea au fost numiţi „combinaţii merichinoide" sau parţial chinoide; Willstaetter şi Piccard, 1908).

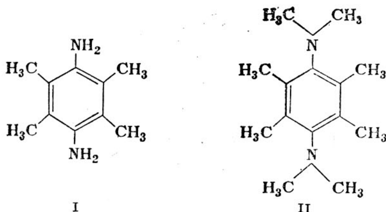


Colorant Wurster (formulare merichinoidă)

Colorant Wurster (formulare semichinoidă)

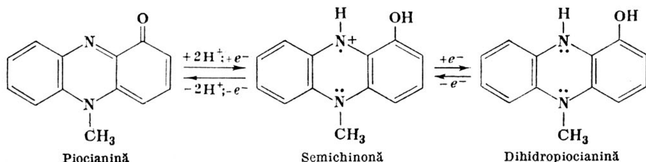
Mai tîrziu s-a dovedit că această concepţie este greşită. Spre deosebire de chinhidrone, sărurile Wurster nu se disociază, în soluţie, în componente de culoare mai deschisă. Apoi nu se pot obţine săruri Wurster mixte prin oxidarea unui amestec a două *p*-diamine aromatice diferite, aşa cum se obţin chinhidrone mixte din chinone şi hidrochinone diferite. În sfîrşit s-a dovedit, prin determinări de greutăţi moleculare în soluţie, că sărurile Wurster sînt compuse dintr-un singur inel aromatic şi s-a arătat că ele sînt paramagnetice (H. Katz, 1934). Moleculele sărurilor Wurster posedă deci un număr impar de electroni şi au prin urmare structura unor radical-cationi semichinonici (L. Michaelis, 1931; E. Weitz). Stabilitatea lor se datoreşte unor efecte de conjugare analoage acelora formulate mai sus la radicalii-anionici ai chinonelor simple.

La formarea anumitor săruri Wurster au fost observate interesante efecte sterice. Aşa de exemplu în timp ce diaminodurenul (I) formează o sare Wurster normală, derivatul său tetrametilat (II) nu dă naştere prin oxidare unei asemenea sări. În acest compus din urmă, grupele $(CH_3)_2N$ sînt deviate de la coplanaritatea cu nucleul, din cauza grupelor metil de la nucleul benzenic. Starea semichinoidă (ca şi cea chinoidă) nu este posibilă decît într-un sistem cu structură plană, căci numai într-un asemenea sistem legăturile dintre atomii de azot şi nucleu pot adopta un caracter parţial de dublă legătură.



Reducerea chinonelor, chinon-iminelor etc. precum şi oxidările corespunzătoare ale dihidroderivaţilor lor decurg în două stadii consecutive, constînd fiecare în transferul unui electron. Fenomene similare au fost observate la o serie de coloranţi cu structură chinonică, cum sînt indaminele, flavinele etc.

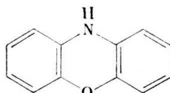
Ca exemplu al unei oxido-reduceri în două stadii vom menționa pe aceea a unui colorant fenazinic albastru, cu proprietăți antibiotice, numit *piocianină*, produs de *Bacillus pyocyaneus*, apărînd în puroi. Prin reducerea parțială a piocianinei se formează o semichinonă verde, compusă din radical-ioni paramagnetici; reducerea completă duce la un dihidroderivat incolor:



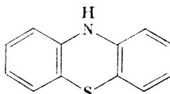
Piocianină Semichinonă Dihidropiocianină

5. COLORANȚI OXAZINICI, TIAZINICI ȘI FENAZINICI (COLORANȚI AZINICI)

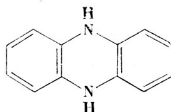
Combinațiile cuprinse sub titlul de mai sus derivă structural din următorii compuși heterociclici, care vor fi descriși la locul cuvenit, în partea V (v. „Combinații heterociclice cu caracter aromatic").



Fenoxazină

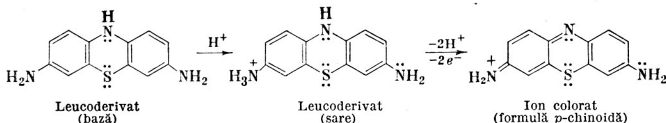


Fenotiazină



Dihidrofenazină

Coloranții azinici derivă din aceste combinații de bază, prin introducere de grupe NH_2, NHR, NR_2 sau uneori HO, numite *grupe auxocrome* (v. acolo), în pozițiile *para* față de atomul de azot, urmată de oxidare. Ca exemplu vom alege un colorant tiazinic, *violetul lui Lauth*:

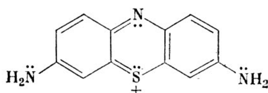


Leucoderivat (bază) Leucoderivat (sare) Ion colorat (formulă *p*-chinoidă)

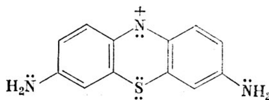
După cum se vede din formule, coloranții azinici pot fi considerați ca *derivați ciclici ai indaminelor*, în care cele două inele benzenice sînt legate între ele printr-un atom de oxigen, sulf sau azot, închizîndu-se prin aceasta inelul mijlociu heterociclic. Ca și indaminele, coloranții azinici au grupe NH_2, NHR sau NR_2, în poziția *para* față de un atom de azot central, ceea ce face posibilă apariția unei *structuri chinoide*, analoage aceleia a indaminelor. Înrudirea cu indaminele nu este numai formală căci, după cum se arată

mai departe, metoda generală de formare a coloranților azinici pornește de la indamine.

În afară de formularea *p*-chinoidă de mai sus (care va fi folosită și în cele ce urmează), au mai fost discutate și alte formulări, de exemplu:



Formulare *o*-chinoidă



Formulare cu sarcina la atomul de azot central

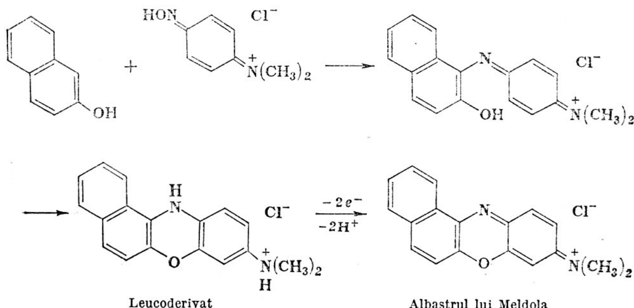
Cum diferitele formule propuse nu se deosebesc între ele prin poziția atomilor, ci numai prin repartiția electronilor π într-un sistem conjugat, ele nu sînt altceva decît structurile limită ale unui sistem mezomer sau conjugat.

Istoric. Primul colorant organic sintetic, un derivat al fenosafraninei, *mauveina*, a fost obținut de W. Perkin (1856), prin oxidarea anilinei. Curînd după aceea au fost descoperite safraninele și indulinele, din clasa coloranților fenazinici. *Albastrul-metilen*, primul colorant tiazinic cu aplicații industriale, a fost sintetizat de H. Caro în 1877, iar primul colorant oxazinic, *albastrul lui Meldola*, în 1879. Pornind de la aceste începuturi s-a dezvoltat industria „coloranților de anilină“, bazată pe prelucrarea gudroanelor de cărbuni.

Structurile coloranților azinici și mecanismele reacțiilor lor de formare au fost stabilite către sfîrșitul secolului trecut prin lucrările lui: Witt, Nietzki, Bernthsen, Kehrmann și O. Fischer cu Hepp.

Coloranții azinici clasici sînt coloranți bazici care vopsesc în nuanțe vii, dar sînt puțin rezistenți la lumină și clor. De aceea și din cauza descoperirii altor coloranți mai rezistenți, mulți din vechii coloranți azinici au pierdut astăzi din importanța lor.

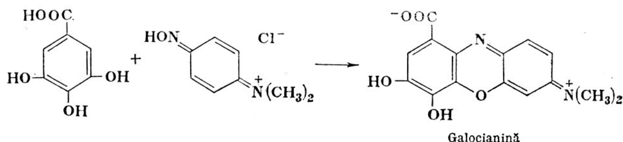
Coloranți oxazinici. *Albastrul lui Meldola* se prepară prin încălzirea β-naftolului cu clorhidratul nitrozodimetilanilinei. Indofenolul format intermediar se ciclizează prin adiție 1,4 intramoleculară; se formează astfel leucoderivatul colorantului, care se oxidează pe socoteala nitrozodimetilanilinei luată în exces (și care se transformă în N-dimetil-*p*-fenilendiamină):



Leucoderivat

Albastrul lui Meldola

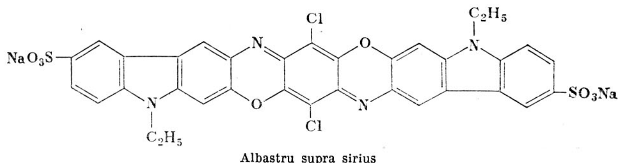
Metoda aceasta a fost aplicată, în diverse variante, la fabricarea altor coloranți oxazinici. Astfel, prin condensarea acidului galic cu nitrozodimetilanilină se obține *galocianina*:



Galocianină

Esterul metilic al galocianinei, un colorant violet numit *prune*, și amida respectivă, *albastrul de galamină*, se obțin în mod asemănător prin condensarea esterului metilic, respectiv amidei, acidului galic cu clorhidrat de nitrozodimetilanilină.

Coloranții oxazinici bazici de acest tip sînt utilizați în imprimeria textilă, deoarece ei sînt distruși („ronjați") de unii agenți oxidanți, cum sînt clorații, și sînt transformați de ditioniți în leucoderivați, care se reoxidează la aer. Derivații galocianinei se utilizează și sub forma de coloranți pe mordant de crom, atît pentru lînă cît și pentru bumbac. O dezvoltare modernă importantă a coloranților oxazinici a condus la coloranți substantivi pentru bumbac, cu o foarte mare rezistență la lumină. Un exemplu este *albastrul supra sirius*, care se obține prin condensarea N-etil-3-amino-carbazolului cu cloranil, urmată de ciclizare intramoleculară dublă și sulfonare:

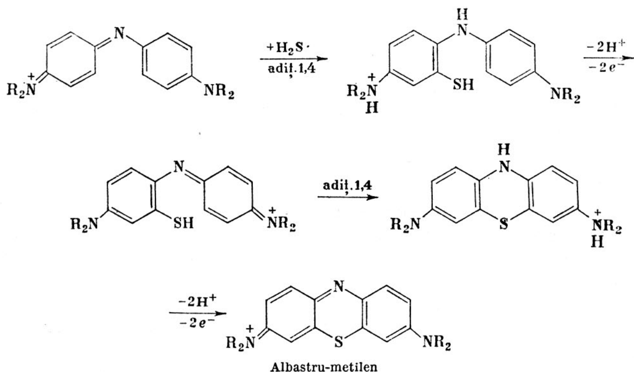


Albastru supra sirius

Coloranți tiazinici. *Violetul lui Lauth* (1876) formulat mai sus, un colorant astăzi părăsit, se prepară prin oxidarea, cu clorură ferică, a *p*-fenilendiaminei împreună cu hidrogen sulfurat.

Albastrul-metilen a fost obținut, la început, printr-o metodă similară, pornind de la N-dimetil-*p*-fenilendiamină. Intermediar se formează o inda-

mină (verdele lui Bindschedler), care reacționează cu H_2S, prin adiții 1,4 urmate de oxidare, după schema generală ($R = CH_3$):



Albastru-metilen

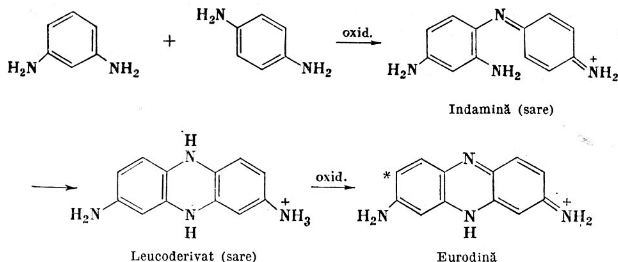
Procedeul tehnic pentru fabricarea albastrului-metilen (Bernthsen) se deosebește de cel de mai sus prin înlocuirea hidrogenului sulfurat cu acid tiosulfuric (tiosulfat de sodiu și sulfat de aluminiu). În locul grupei —SH intră în moleculă grupa $-S-SO_3H$, din care grupa $-SO_3H$ se elimină în faza finală a sintezei ca H_2SO_4. Oxidarea se face cu dicromat.

Despre stabilirea structurii coloranților tiazinici, v. „Fenazina".

Albastrul-metilen vopsește lîna, precum și bumbacul tratat cu tanin (colorant bazic). Albastrul-metilen este un așa-numit *colorant vital*, deoarece are proprietatea de a colora unele părți ale țesutului viu (de ex. nervii periferici) mai puternic decît altele. Servește de asemenea în tehnica bacteriologică, pentru a colora anumiți germeni patogeni, cum sînt gonococii și bacilii holerei și ai tuberculozei (a servit de ex. la descoperirea celor din urmă; R. Koch, 1882). Albastrul-metilen se utilizează ca dezinfectant slab extern, pentru unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor.

Coloranți fenazinici. Se numesc *eurodine*, derivații sărurilor (clorurilor) de fenaziniu, cu grupe NH_2 la nucleu; *eurodolii* sînt compușii similari cu grupe HO.

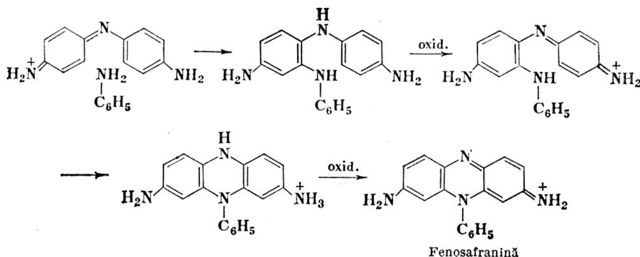
Eurodina se prepară prin oxidarea unui amestec de *m*- şi *p*-fenilendiamină. Intermediar se formează o indamină, care se poate izola, şi care prin adiţie chinoidă intramoleculară şi oxidare trece în colorantul fenazinic:



Eurodinele şi eurodolii sînt coloranţi roşii, căzuţi în desuetudine. Un derivat metilat (în poziţia *) al eurodinei (roşul toluilen), preparat prin aceeaşi metodă dar folosind *m*-toluilendiamină în loc de *m*-fenilendiamină, este utilizat ca indicator, sub numele de *roşu neutral.*

Mai importanţi din punct de vedere tehnic sînt coloranţii numiţi *safranine*, derivînd de la sărurile de N-*fenilfenaziniu.* Se deosebesc monoamino-derivaţi sau *aposafranine* şi diamino-derivaţi sau *safranine* propriu-zise.

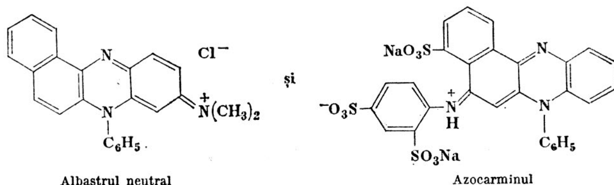
Cea mai simplă safranină, *fenosafranina* sau *safranina B*, se obţine prin oxidarea cu dicromat şi acid clorhidric a unui amestec de *p*-fenilendiamină (1 mol) cu anilină (2 moli). Se formează întîi o indamină (albastrul-fenilen), care adiţionează apoi anilină, prin adiţie 1,4 etc:



Se cunosc numeroşi derivaţi ai fenosafraninei, printre care un derivat dimetilat la nucleu, *safranina T*, un altul dimetilat la una din grupele NH_2,

fuchsia etc., care s-au bucurat de importanţă tehnică, dar astăzi sînt părăsiţi. Din aceeaşi categorie face parte *mauveina*, primul colorant obţinut prin sinteză.

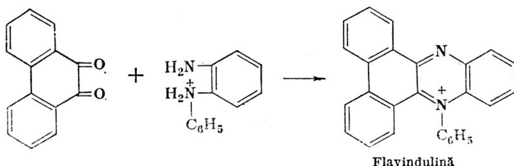
Derivaţii benzofenazinei, fenilaţi la unul din atomii de azot (10) ai ciclului, poartă numele de *rozinduline*, cînd conţin o grupă NH_2 la inelul naftalinic şi *izorozinduline*, cînd grupa auxocromă este fixată de nucleul benzenic. Ca exemplu vom menţiona:



Albastrul neutral   Azocarminul

Azocarminul, de culoare roşie-albăstruie, şi alţi reprezentanţi ai aceleiaşi grupe de coloranţi acizi pentru lînă se caracterizează printr-o bună rezistenţă la lumină.

Flavindulina se obţine prin condensarea fenantrenchinonei cu o aminodifenilamină, în prezenţa acidului clorhidric:

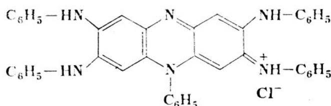


Flavindulină

Flavindulina are proprietăţile unui colorant bazic şi a fost utilizată înainte în imprimeria de bumbac şi pentru vopsirea pielii, în nuanţe galbenbrune.

Indulinele sînt coloranţi albaştri, cu nucleul safraninelor de care sînt legate mai multe grupe $-NHC_6H_5$. Indulinele se obţin prin încălzirea unor compuşi azoici, de obicei a *p*-aminoazobenzenului, cu anilină şi acid clorhidric, la 180°. În această reacţie se formează întîi azofenină care trece apoi într-un amestec de coloranţi fenazinici, cu structură asemănătoare, insolubili în apă dar solubili în etanol. La încălzire scurtă se obţin amestecuri cu nuanţe albastre-verzi; la continuarea încălzirii, cu adăugare de anilină, culoarea se închide (diverse mărci comerciale, B, 3B, 6B etc.). Produsul obţinut nu este unitar, ci este un amestec din care s-au izolat, în afară de derivatul cu patru grupe C_6H_5NH, formulat mai jos, combinaţii similare cu o singură, cu două şi cu trei asemenea grupe. Baza liberă a indulinelor este solubilă în grăsimi şi ceruri; clorhidra-

tul se dizolvă în alcool. Induline solubile în apă („albastru solid") se obţin prin sulfonare şi servesc la vopsirea mătăsii.



Indulină 6B

Nigrosinele sînt amestecuri de coloranţi negri, cu structură înrudită cu a indulinelor. Se obţin prin încălzirea anilinei cu nitrobenzen şi clorură feroasă, la 170°. Baza liberă, solubilă în grăsimi, serveşte în mari cantităţi pentru fabricarea cremei de ghete şi a panglicilor pentru maşini de scris.

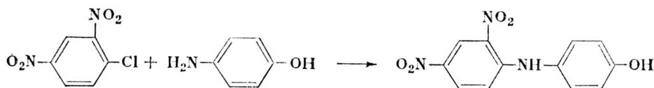
Coloranţi de sulf. Primii coloranţi de sulf, de culoare galbenă şi brună, numiţi *cachou de Laval*, au fost obţinuţi de Croissant şi Bretonnière (1873), prin topirea rumeguşului de lemn, a tărîţelor, coarnelor şi altor deşeuri organice, cu sulf şi sulfură de sodiu (polisulfură) la circa 300°. În timpul topirii se degajă hidrogen sulfurat. Culoarea coloranţilor astfel obţinuţi este cu atît mai închisă cu cît temperatura topiturii este mai înaltă.

R. Vidal (1893) a aplicat procedeul topirii cu sulf la o substanţă organică definită, *p*-fenilendiamina (şi mai tîrziu la *p*-aminofenol) obţinînd un colorant negru *(negrul lui Vidal)*. Astăzi se utilizează, pentru fabricarea coloranţilor de sulf, în deosebi amino-fenoli, care pot fi obţinuţi chiar în cursul reacţiei din nitro-fenoli, sub acţiunea reducătoare a sulfurii alcaline. De asemenea se utilizează hidroxi-amino-derivaţi ai difenilaminei (indofenoli) precum şi coloranţi azinici. Procedeul topirii cu polisulfură a fost înlocuit, în fabricarea multor coloranţi de sulf, printr-un procedeu (tot empiric) de „sulfurare" cu o soluţie de sulf în sulfură de sodiu, la fierbere. Timpul de încălzire şi unele adaosuri, cum sînt sărurile de cupru, pot influenţa mult nuanţa colorantului rezultat.

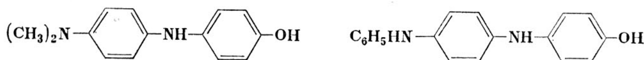
Pînă astăzi nu se cunoaşte structura completă a nici unui colorant de sulf. Sulful joacă probabil în reacţia de formare acelaşi rol ca agenţii oxidanţi în sintezele coloranţilor azinici; au loc reacţii de reducere (formare de H_2S şi tiosulfat, ca produşi secundari) şi probabil reacţii de ciclizare cu închiderea unor inele tiazinice. Acestea se unesc între ele prin grupe S—S, dînd molecule de mare complexitate şi, de obicei, amestecuri neunitare.

Coloranţii de sulf au, pe lîngă avantajul ieftinătăţii, pe acela al unei rezistenţe mari la spălare, lumină şi la agenţii chimici (cu excepţia clorului), fiind întrecuţi în această privinţă numai de coloranţii antrachinonici de cadă. Un dezavantaj al coloranţilor de sulf este lipsa unei „palete" de culori complete. Nu se obţin nuanţe curate roşii şi violete, iar cele galbene şi portocalii sînt lipsite de vioiciune. În schimb, coloranţii de sulf negri, albaştri, bruni şi verzi sînt deosebit de preţioşi şi de aceea ating producţii mari. Negrul de sulf T este, dintre toţi coloranţii sintetici, acela ce se fabrică în cea mai mare cantitate.

Pentru coloranţii de sulf galbeni şi portocalii, intermediarul cel mai important este *m*-toluilendiamina, cu diferite adaosuri ca: benzidină, *m*-nitroanilină, *o*-aminofenol, diftaloil-*p*-fenilendiamină etc. Coloranţi bruni se obţin din 1,8-dinitronaftalină şi din dinitro-hidroxi-difenilamină:

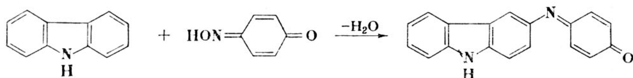


Prin încălzirea acestui compus cu hidroxid de sodiu şi apoi cu sulf se obţine *brunul imedial*, iar prin topire cu polisulfură, *negrul imedial.* Printr-un tratament diferit, acelaşi intermediar dă *albastrul imedial.* Următorii doi derivaţi ai difenilaminei, supuşi procesului de sulfurare, dau coloranţi albaştri *(albastru imedial briliant* şi *pirogen-indigo) :*



Negrul de sulf T se obţine din 2,4-dinitrofenol (preparat *in situ* din 2,4-dinitro-clorbenzen şi NaOH) prin încălzire cu o soluţie de sulf în sulfură de sodiu, de obicei sub presiune, la 140°.

Diferiţi de coloranţii de sulf obişnuiţi, prin metoda de vopsire, sînt aşa-numiţii *coloranţi de cadă sulfuraţi.* Cel mai important reprezentant, *albastrul hidron*, se obţine prin procedeul sulfurării, dintr-un indofenol al carbazolului preparat din *p*-nitrozofenol prin condensare cu carbazol:



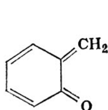
Alţi coloranţi de cadă sulfuraţi se obţin prin topirea cu polisulfură a antracenului, acenaftenului, fenantrenului, pirenului şi a unor derivaţi ai antrachinonei.

Coloranţii de sulf servesc pentru vopsirea bumbacului. Despre metoda de vopsire, specifică acestor coloranţi, s-a vorbit în alt loc (p. 462). Coloranţii de cadă sulfuraţi se aplică, întocmai ca ceilalţi coloranţi de cadă, din băi de ditionit.

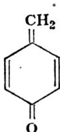
6. CHINOMETANI (METILENCHINONE)

După cum la înlocuirea atomilor de oxigen din chinone, cu grupe $=NH$ sau $=NR$, se păstrează caracterul chinoid al acestora, acest caracter nu se pierde nici atunci cînd atomii de oxigen din chinone sînt înlocuiţi cu grupe $=CH_2$ sau $=CR_2$.

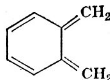
Chinometanii simpli, cum sînt cei formulaţi mai jos, sînt compuşi extrem de reactivi, greu sau imposibil de izolat:



o-Chinometan



p-Chinometan

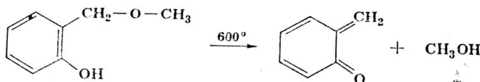


o-Chinodimetan



p-Chinodimetan

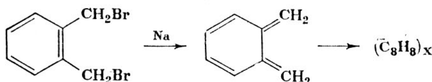
o-Chinometanul se formează la piroliza, în stare de vapori, a unui eter cu următoarea formulă (P. D. Gardner, 1959):



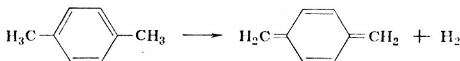
Răcit repede la —50°, chinometanul se condensează sub forma unui lichid, care se transformă însă spontan, la 0°, într-un trimer cristalizat, cu structura unui compus heterociclic.

p-Chinometanul nu pare să fi fost izolat pînă în prezent.

o-Chinodimetanul se formează la eliminarea halogenului, cu sodiu sau cu alte metale, din *o*-dibromxilen; produsul ce ia naştere se polimerizează imediat (F. G. Mann, 1954):

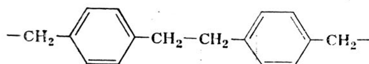


p-Chinodimetanul (p-xililenul) se formează prin piroliza *p*-xilenului, la trecere prin tuburi încălzite la 800—1 000° (M. Szwarc şi L. A. Errede, 1947):

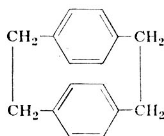


p-Chinodimetanul este relativ stabil în fază gazoasă (de ex. nu se modifică, timp de 0,5 secunde, la trecerea printr-un tub de 3 m lungime), dar se polimerizează îndată ce vaporii sînt condensaţi prin răcire. Polimerul format are structură macromoleculară filiformă. În cantitate mică se formează şi un dimer, *paraciclofanul*, care a mai fost obţinut şi prin tratarea

dibromurii de *p*-xililen, cu sodiu metalic, în soluție foarte diluată (D. J. Cram, 1951).

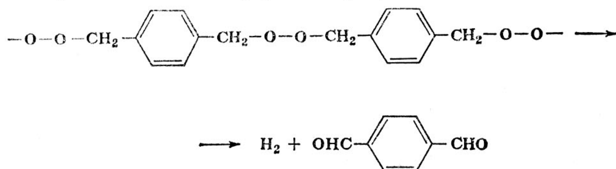


Polimer macromolecular

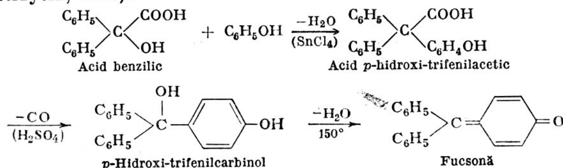


[2,2]-Paraciclofan

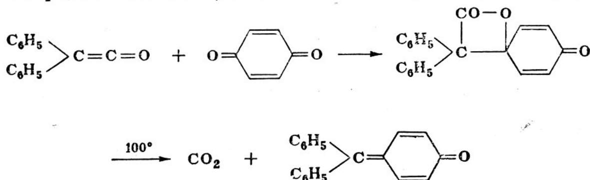
Cu vapori de iod, *p*-chinodimetanul gazos dă iodură de *p*-xililen, iar cu oxigenul formează un peroxid macromolecular (copolimer cu oxigenul). Acesta se descompune la încălzire cu apă, în hidrogen și aldehidă tereftalică:



Difenil-chinometanul (fucsona). Prin condensare cu fenol, acidul benzilic trece într-un hidroxi-acid care, decarbonilat cu acid sulfuric conc., dă *p*-hidroxi-trifenilcarbinol; acesta elimină o moleculă de apă la încălzire (A. Bistrzycki, 1903):



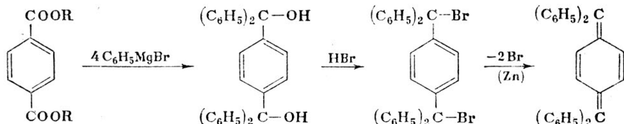
O altă metodă de preparare constă în adiția chinonei, la difenilcetenă, și descompunerea termică a β-lactonei nestabile obținute (Staudinger):



Fucsona formează cristale galben-brune. Cu zinc și acid acetic ea dă prin reducere *p*-hidroxi-trifenil metan. Fucsona adiționează ușor apă, în cataliză acidă sau bazică, regenerînd *p*-hidroxi-trifenilcarbinolul. Atît hidroxi-trifenilmetanul cît și hidroxi-trifenilcarbinolul sînt incolori.

Fucsona este combinația de bază a coloranților din grupa trifenil-metanului.

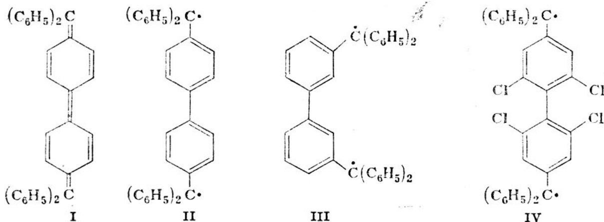
Tetrafenil-chinodimetanul. Combinația aceasta se prepară pornindu-se de la esterul acidului tereftalic, prin acțiunea bromurii de fenil-magneziu:



Tetrafenil-chinodimetanul se poate obține și din fucsonă, prin adiție la difenilcetenă și descompunere termică, o reacție similară celei formulate mai sus pentru obținerea fucsonei.

Tetrafenil-chinodimetanul formează cristale roșii-portocalii (p.t. 268°, cu descomp.). Deși este o hidrocarbură, combinația aceasta are *caracter de chinonă*: ea pune în libertate iod din acidul iodhidric și adiționează doi atomi de hidrogen (cu alți agenți reducători), dînd *p*-(difenilmetil)-trifenilmetanul. Se poate conchide că structurile chinoide sînt stări stabile ale moleculelor, indiferent dacă atomul marginal chinoid este O, N sau C.

Hidrocarbura lui Cicibabin și compuși înrudiți. În timp ce tetrafenil-chinodimetanul este stabil față de oxigenul din aer, hidrocarbura similară violetă derivînd de la difenil, *tetrafenil-difenochinodimetanul* (A. E. Cicibabin, 1907), reacționează cu oxigenul din aer formînd un peroxid și decolorîndu-se. Comportarea aceasta amintește pe a unui radical liber. S-a luat în considerație, din cauza aceasta, în afară de formula chinoidă I și o formulă izomeră biradicalică II.



Prin metode chimice nu este posibil să se hotărască între aceste două structuri posibile ale hidrocarburii lui Cicibabin. Pentru comparație s-a sintetizat hidrocarbura izomeră III, care nu poate avea structură chinoidă fiindcă cele două grupe difenilmetil ocupă poziții *meta* în restul de bifenil (W. Schlenk, 1915). Hidrocarbura III are proprietăți tipice de radical liber:

cu oxigenul formează un peroxid; în dizolvanţi inerţi se dizolvă în forma unui monomer colorat roşu-portocaliu, în echilibru cu un dimer incolor; în stare solidă este dimeră şi incoloră. Prin aceasta, hidrocarbura lui Schlenk se deosebeşte de a lui Cicibabin care este monomeră şi colorată chiar în stare solidă. Această deosebire nu este însă concludentă, căci se cunosc şi alţi radicali triarilmetil liberi ce nu au tendinţa de a dimeriza (v. vol. I, „Radicali liberi cu viaţă lungă").

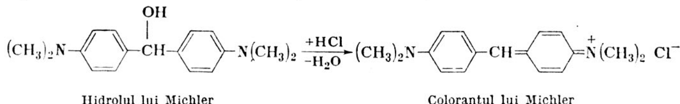
Formula II de mai sus reprezintă o stare triplet, căci conţine doi electroni necuplaţi, cu spin paralel (↑↑), în timp ce formula I simbolizează o stare singlet, toţi electronii moleculei cuplaţi şi avînd deci spini opuşi (↑↓). Pare deci posibil să se poată alege între formulele I şi II ale hidrocarburii lui Cicibabin, prin determinarea susceptibilităţii magnetice. Prin aplicarea acestei metode, nu s-a detectat însă paramagnetism la hidrocarbura lui Cicibabin.

Un compus cu formula I conţine un sistem de electroni π conjugat extins, ceea ce presupune coplanaritatea celor două inele ale difenilului. Dacă coplanaritatea inelelor este împiedicată steric prin introducerea de substituenţi voluminoşi în poziţiile 2 şi 2′, conjugarea continuă, şi deci şi starea chinoidă, nu mai sînt posibile. În concordanţă cu această prevedere a teoriei, s-a găsit că hidrocarbura lui Cicibabin substituită cu patru atomi de clor în poziţiile 2,2′ este paramagnetică şi are deci structura diradicalică IV (E. Müller, 1939). La fel este paramagnetic compusul analog cu patru grupe metil în aceleaşi poziţii (W. Theilacker, 1940). Biradicalii de tipul IV se comportă deci ca doi radicali trifenilmetil legaţi între ei în aşa mod încît electronii lor impari să nu se influenţeze reciproc.

Problema structurii hidrocarburii lui Cicibabin a fost definitiv elucidată prin metoda spectrului de rezonanţă electronică de spin (vol. I). S-a stabilit pe această cale că hidrocarbura lui Cicibabin are în soluţie benzenică 0,005 molară un conţinut de triplet de 4—5% (G. W. Wheland, 1952; W. R. Vaughan, 1956). Majoritatea moleculelor (în soluţie, la temperatura camerei) au deci o distribuţie a electronilor corespunzînd stării singlet I şi numai un mic procent din molecule, mai bogate în energie, sînt în echilibru cu acestea şi au starea triplet II. Rezultă din aceste date ale echilibrului că starea singlet şi triplet diferă în cazul acesta printr-o energie de 2,5 kcal/mol (în concordanţă cu rezultatul calculelor mecanic-cuantice).

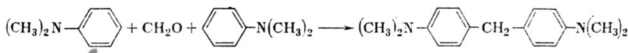
7. COLORANŢI DIFENIL- ŞI TRIFENILMETANICI

Coloranţi difenilmetanici. *p*-Tetrametildiamino-benzhidrolul sau *hidrolul lui Michler* se obţine prin reducerea cetonei lui Michler (v. acolo) şi, în stare pură, este incolor. Compusul acesta este stabil numai în soluţie bazică sau neutră; în soluţie acidă se transformă într-un colorant albastru închis (v. mai departe transformarea similară a pararozanilinei):

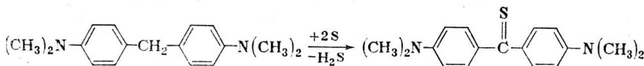


Hidrolul lui Michler — Colorantul lui Michler

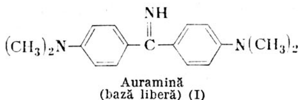
Auramina. Singurul colorant din această clasă, cu utilizări tehnice, auramina, a fost preparat întîi din cetona lui Michler prin încălzire cu amoniac şi clorură de zinc (Caro; Kern, 1883). Procedeul tehnic porneşte de la tetrametildiamino-difenilmetan, obţinut la rîndul său din dimetilanilină, prin condensare cu formaldehidă:



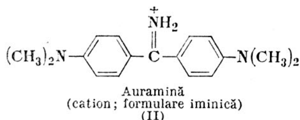
Acest compus, încălzit cu sulf la 200°, trece într-o tiocetonă:



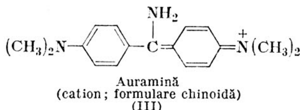
Dacă încălzirea se face în prezență de clorură de amoniu solidă și de amoniac gazos, cu NaCl ca diluant, se obține baza liberă a auraminei (Sandmeyer, 1889).



Auramină
(bază liberă) (I)



Auramină
(cation; formulare iminică)
(II)

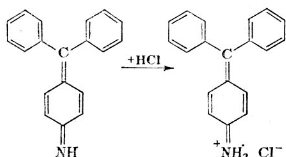


Auramină
(cation; formulare chinoidă)
(III)

Baza liberă a auraminei este incoloră (formula I); clorhidratul are o culoare galbenă, vie. Dacă acest compus ar avea o structură chinoidă (III) analoagă cu a colorantului lui Michler, culoarea ar trebui să fie albastră. Fiindcă teoria clasică nu era capabilă să explice deschiderea culorii, de la albastru la galben, produsă de introducerea grupei NH_2 la carbonul central, s-a admis multă vreme o formulă iminică (II). (Despre acest efect de deschidere a culorii produs de grupa NH_2, v. p. 552.)

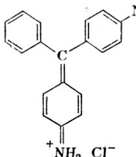
Auramina (clorhidrat) este un colorant puțin rezistent la lumină. Acizii, bazele și chiar apa de 70° îl hidrolizează, formînd cetona lui Michler. Din cauza vioiciunii culorii sale și a ieftinătății, auramina este totuși încă mult utilizată pentru vopsirea hîrtiei, a mătăsii și a pielii.

Coloranți trifenilmetanici. *Principalele tipuri.* Se deosebesc coloranți trifenilmetanici *acizi* și *bazici*. Cei dintîi derivă de la fucsonă, prin substituire cu grupe hidroxil, în pozițiile *para* ale inelelor benzenice. Coloranții trifenilmetanici bazici (de care ne ocupăm întîi) derivă în mod similar de la *fucsonimină*, sau mai exact de la o *sare de fucsonimoniu*, prin introducere de grupe NH_2, NHR sau NR_2:

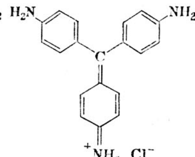


Fucsonimină
(bază liberă)

Sare de fucsonimoniu



Violetul lui Doebner
(sare)



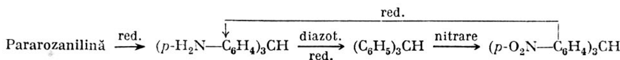
Pararozanilină
(sare

Fucsonimina este incoloră (comparați cu chinonimina). *Clorura de fucsonimoniu*, care se formează ușor din *p*-amino-trifenilcarbinol prin tratare cu acid clorhidric, are o culoare roșie portocalie puțin intensă. Compusul cu două grupe NH_2 în moleculă, *violetul lui Doebner*, absoarbe intens lumina; de asemenea și *pararozanilina*, cu trei grupe NH_2. Culoarea acestui compus din urmă este însă puțin mai deschisă (roșie, cu nuanță albăstruie) decît a celui cu două grupe NH_2.

Culoarea închisă și intensă depinde deci, pe de o parte, de prezența a cel puțin două grupe NH_2 (grupe auxocrome) în moleculă, pe de altă parte de starea ionizată a moleculei. De aceea formele colorate ale acestor compuși se numesc *săruri colorante* (firește numai cationul acestor săruri este colorat).

Prin reducere, sărurile colorante trec în dihidroderivați sau *leucoderivați* incolori (de la *leucos* = alb).

Leucoderivații coloranților trifenilmetanici au jucat un rol istoric important în stabilirea structurii acestor compuși. Astfel s-a dovedit că leuco-pararozanilina este *p,p′,p″*-triamino-trifenilmetanul, căci prin diazotare și reducere cu etanol se obține trifenilmetan (Emil și Otto Fischer, 1878):



$$\text{Pararozanilină} \xrightarrow{\text{red.}} (p\text{-}H_2N\text{—}C_6H_4)_3CH \xrightarrow[\text{red.}]{\text{diazot.}} (C_6H_5)_3CH \xrightarrow{\text{nitrare}} (p\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4)_3CH$$

(red.: $(p\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4)_3CH \rightarrow (p\text{-}H_2N\text{—}C_6H_4)_3CH$)

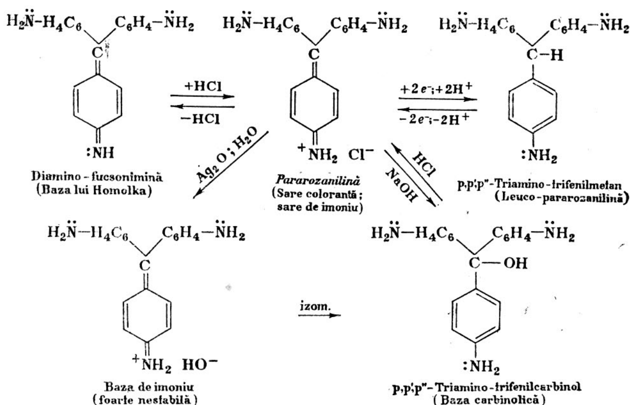
Pe de altă parte, trifenilmetanul a fost transformat într-un trinitro-derivat, care prin reducere dă leuco-pararozanilina. Aceasta dă prin oxidare, în mediu acid, sarea colorantă.

Sărurile colorante tratate cu hidroxizi alcalini se transformă după scurt timp în *baze carbinolice*, care fiind derivați ai trifenilcarbinolului sînt incolore (*pseudobaze*, cu grupa OH legată covalent de atomul de carbon central). Tratate cu acizi, bazele carbinolice regenerează sarea colorantă (efect de indicator).

S-a putut dovedi existența trecătoare a unor baze hidroxilice adevărate, *bazele de imoniu*, prin tratarea unei soluții apoase de sare colorantă (pararozanilină) cu oxid umed de argint (care reacționează ca AgOH). La început soluția este colorată și conduce curentul electric, deci conține ionul colorat al pararozanilinei și ionul hidroxil; după scurt timp conductibilitatea scade însă și totodată soluția se decolorează (A. Hantzsch, 1900). Ionul hidroxil (fiind mai nucleofil decît ionul Cl^-) se combină cu ionul colorat dînd baza carbinolică neionizată (pseudobază). Reacția aceasta nu este instantanee.

Prin tratarea pararozanilinei cu alcalii, în anumite condiții, s-a putut elimina o moleculă de HCl, obținîndu-se chinon-imina respectivă, *baza lui Homolka*. Aceasta are o culoare galben-brună puțin intensă. Este o bază puternică, ce se combină ușor cu acizi chiar slabi, cum este acidul carbonic, regenerînd sărurile intens colorate ale pararozanilinei.

Următoarea schemă redă relațiile dintre diferiții derivați ai pararozanilinei.



Formularea chinoidă a coloranților trifenilmetanici a fost introdusă în cazul rozaniline de E. și O. Fischer (care au propus o formulă diferind în unele detalii de aceea întrebuințată mai sus) și a fost apoi generalizată de H. E. Armstrong (1888) și de R. Nietzki (1894).

În sprijinul formulelor chinoide pledează interconversia oxido-reducătoare dintre coloranți și leucoderivați și mai ales izolarea bazei lui Homolka, un compus neionizat, a cărui structură chinon-iminică este în afară de orice îndoială. Extinderea formulării chinoide asupra sărurilor colorante se sprijină însă pe baze experimentale mult mai puțin sigure.

Un număr de fapte experimentale nu sînt interpretate satisfăcător de teoria structurii chinoide a sărurilor colorante. Această teorie nu explică pentru ce sarea colorantă (de ex. parazoanilina) este colorată mult mai intens și mai închis decît baza iminică corespunzătoare (baza lui Homolka). Potrivit formulelor, ambele au același cromofor (grupa chinon-iminică) și ar trebui să aibă deci aceeași culoare. De asemenea teoria clasică nu poate explica pentru ce introducerea unui al doilea auxocrom în ionul de fucsonimoniu produce o închidere și o intensificare enormă a culorii (v. mai sus clorura de fucsonimoniu și violetul lui Doebner). În general, vechea teorie nu poate explica acțiunea grupelor auxocrome. De asemenea, teoria clasică nu dă socoteală în mod satisfăcător pentru ce introducerea celei de-a treia grupe NH_2 deschide puțin culoarea, în loc de a avea efectul contrar.

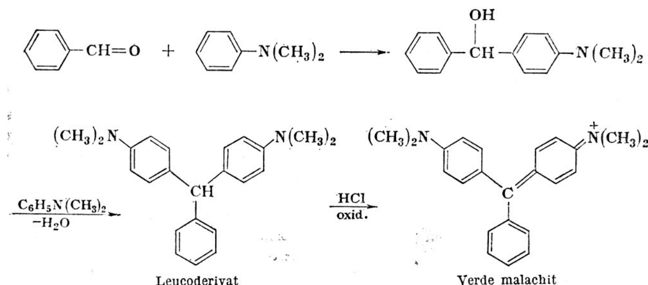
O dată cu progresele realizate de teoria electronică s-a ajuns la concluzia că formulele chinoide clasice nu pot fi singurele corecte, fiindcă nu țin seama de multiplele posibilități de

repartiţie a electronilor în sistemele conjugate extinse din ionii sărurilor colorante. Conform teoriei electronice, electronii π ai acestor sisteme nu pot fi localizaţi în formele „îngheţate" reprezentate prin formulele clasice. Dimpotrivă este necesar să se ţină seama de toate posibilităţile de repartiţie ale electronilor π în ionii sau moleculele coloranţilor, căci repartiţia acestor electroni determină culoarea. (Pentru amănunte v. „Relaţii între spectrele electronice şi structura compuşilor organici".)

Cu toate aceste neajunsuri, formulele chinoide s-au dovedit a fi cele mai practice pentru reprezentarea *aproximativă* a structurii coloranţilor ionici. De altfel, formulele moderne ale coloranţilor nu diferă de cele clasice prin poziţiile atomilor, ci numai printr-o mai exactă precizare a repartiţiei electronilor.

Coloranţi trifenilmetanici bazici, cu doi auxocromi. *Violetul lui Doebner*, formulat mai sus, este lipsit de importanţă practică. De aceea vom descrie ca reprezentant principal al acestei grupe de coloranţi derivatul metilat la azot, *verdele malachit* (grupe auxocrome $N(CH_3)_2$ în loc de grupe NH_2; v. influenţa asupra culorii produsă de înlocuirea acestor auxocromi, p. 551).

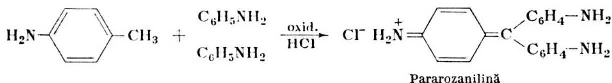
Verdele malachit se obţine prin condensarea benzaldehidei cu dimetilanilină, în prezenţa clorurii de zinc. Intermediar se formează un derivat al benzhidrolului, care însă nu se poate izola decît în cantităţi mici, fiindcă se condensează repede cu o a doua moleculă de dimetilanilină, dînd leucoderivatul verdelui malachit. Prin oxidarea acestuia cu bioxid de plumb, în soluţie de acid clorhidric, se obţine colorantul:



Verdele malachit este utilizat pentru colorarea bumbacului cu mordant de tanin. Coloraţia frumoasă, verde cu nuanţă albastră, este puţin rezistentă la lumină şi foarte sensibilă la baze.

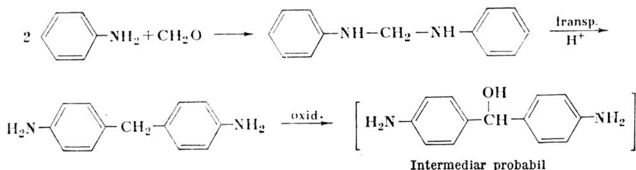
Reacţia de condensare a benzaldehidei cu amine terţiare aromatice poate fi extinsă la alte aldehide aromatice, precum şi la alte amine. Prin sulfonare se obţin coloranţi acizi pentru lînă.

Coloranţi trifenilmetanici bazici, cu trei auxocromi. *Fucsina. Rozanilina. Pararozanilina.* Formarea unui colorant roşu, la încălzirea anilinei în condiţii oxidante, a fost observată de Nathanson (1856) şi independent de A. W. Hofmann (1858). Acesta din urmă a izolat substanţa colorată pe care a numit-o *rozanilină.* Primul procedeu tehnic a fost realizat de Verguin (1859) prin oxidarea anilinei brute cu clorură stanică. Colorantul astfel obţinut a fost numit *fucsină.* Mai tîrziu oxidarea a fost efectuată cu nitrobenzen (care se mai utilizează şi astăzi), cu acid arsenic sau cu alţi oxidanţi. „Anilina" brută se obţinea, pe vremea aceea, dintr-un amestec de benzen şi toluen, şi era un amestec de anilină cu *o*- şi *p*-toluidină. *o*-Toluidina poate lipsi din anilina brută supusă oxidării, nu însă *p*-toluidina, fiindcă grupa metil a acesteia dă naştere atomului de carbon central al moleculei. (Grupa metil a *o*-toluidinei se regăseşte în unul din inelele rozanilinei şi nu influenţează decît puţin culoarea.) Colorantul obţinut numai din anilină şi *p*-toluidină se numeşte *pararozanilină :*

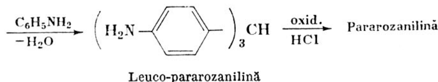


Pararozanilină

Un procedeu mai nou („procedeul neofucsinei") porneşte de la *p,p'*-diamino-difenilmetan, obţinut din anilină şi formaldehidă (vol. I). Prin oxidarea acestui compus în prezenţa anilinei se obţine pararozanilină:



Intermediar probabil



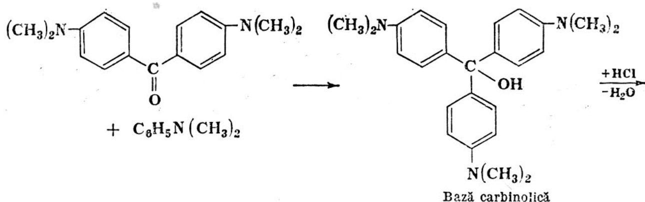
Leuco-pararozanilină

Pararozanilina formează cristale roşii cu luciu metalic verzui. Se dizolvă în apă şi alcool, nu însă în hidrocarburi. Colorează lîna şi mătasea direct

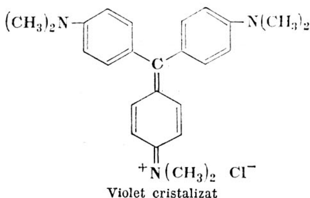
și bumbacul, pe mordant de tanin, în roșu intens. Colorațiile fiind puțin rezistente, acești coloranți și-au pierdut importanța practică; ei mai servesc însă pentru fabricarea albastrului de anilină.

Derivați N-alchilați ai pararozanilinei. Prin introducere de grupe metil la grupele NH_2 ale pararozanilinei, culoarea se închide, trecînd de la roșu la violet.

Violetul cristalizat (cristal-violetul) se obține prin condensarea cetonei lui Michler cu dimetilanilină, în prezența oxiclorurii de fosfor:



Bază carbinolică



Violet cristalizat

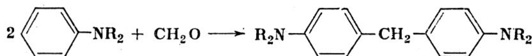
Un alt procedeu de fabricație pornește de la tetrametildiamino-difenilmetan, care trece, prin oxidare, în hidrolul lui Michler (p. 504); acesta se condensează cu dimetilanilina prezentă. Violetul cristalizat formează cristale deosebit de frumoase, cu luciu metalic, alămiu; soluțiile și colorațiile pe fibre sînt violete închis. (Culoarea luciului cristalelor multor coloranți din această serie este complementară culorii soluțiilor.)

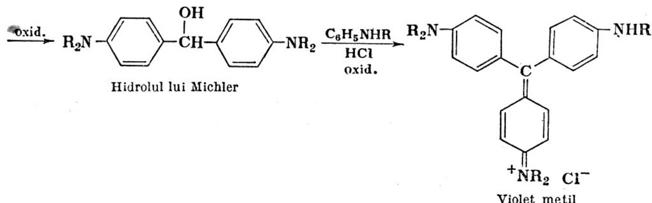
Violetul metil (metil-violet) (N-pentametil-pararozanilină), obținut la început prin metilarea pararozanilinei cu iodură de metil, se prepară acum printr-un procedeu special, constînd în oxidarea dimetilanilinei cu aer, în prezența sulfatului de cupru drept catalizator. Prin oxidare, dimetilanilina trece în monometilanilină și formaldehidă; aceasta se condensează cu dimetil-

anilina în exces, dînd tetrametildiamino-difenilmetan, care se oxidează apoi la hidrolul lui Michler ($R = CH_3$):



$$C_6H_5NR_2 \xrightarrow{O_2} C_6H_5NHR + CH_2O$$





Hidrolul lui Michler

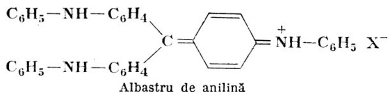
Violet metil

Violetul cristalizat și violetul metil se utilizează, în mari cantități, pentru fabricarea de cerneală violetă, panglici pentru mașini de scris, creioane de copiat și alte asemenea materiale.

Coloranții bazici trifenilmetanici se caracterizează prin vioiciunea culorilor, dar totodată prin mica lor rezistență la lumină și la alcalii. Dezvoltarea modernă a acestor coloranți a arătat că rezistența și afinitatea pentru fibră pot fi mult îmbunătățite prin introducere de grupe $NHCOCH_3$, prin înlocuirea grupelor CH_3 de la azot cu grupe CH_2—CH_2OH (de ex. prin tratarea pararozanilinei cu oxid de etilenă) sau prin înlocuirea unuia din cele trei nuclee benzenice cu un nucleu de naftalină substituit etc. Coloranții din această clasă se sulfonează greu, în schimb sulfonarea reușește ușor la derivații care conțin în moleculă și alte nuclee aromatice, în afară de cele trei nuclee ale scheletului trifenilmetanic (v. un exemplu în cele ce urmează).

Derivați N-*fenilați ai pararozanilinei.* Derivatul monofenilat al pararozanilinei este roșu-albastru, derivatul difenilat este violet-albastru, cel trifenilat este albastru. După cum se vede, grupa NHC_6H_5 este un auxocrom mai puternic, adică închide culoarea mai mult decît grupa $N(CH_3)_2$, care la rîndul ei este un auxocrom mai puternic decît grupa NH_2.

Albastrul de anilină se obține prin încălzirea pararozanilinei cu anilină, în prezența unui acid, cel mai bine a acidului benzoic (reacție generală de formare a aminelor secundare; vol. I).



Albastru de anilină

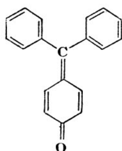
Albastrul de anilină este solubil numai în alcool (de aici și numele de „albastru de spirt“) și are astăzi puține întrebuințări ca atare. Prin sulfo-

nare se pot obține derivați mono-, di- și trisulfonați, cu grupe sulfonice în resturile fenil marginale ale moleculei.

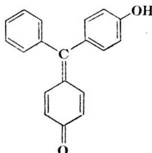
Derivatul monosulfonic al albastrului de anilină este solubil în carbonat de sodiu, dar și în uleiuri minerale și a fost utilizat pentru vopsirea lînei, sub numele de *albastru-alcali*; astăzi servește numai ca indicator acid-bază pentru acizii slabi. Derivatul trisulfonic este ușor solubil în apă și de aceea numit *albastru solubil.* Colorantul acesta (preparat uneori și pe alte căi) servește sub numele de *albastru de cerneală* pentru fabricarea cernelii de stilou (care mai conține, între altele, și un detergent).

Se fabrică astăzi o serie de derivați sulfonați din această clasă, cu structuri mai complicate, care sînt coloranți valoroși pentru lînă. Sărurile insolubile (numite și lacuri) ale coloranților trifenilmetanici bazici, cu acizii fosformolibdenici și fosforwolframici sau, mai bine, cu amestecul ambilor se utilizează ca *pigmenți* în pictură.

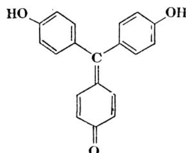
Coloranți trifenilmetanici acizi. Prin introducere de grupe hidroxil în molecula fucsonei se obțin compuși hidroxi-chinonici colorați:



Fucsonă



Benzaurină

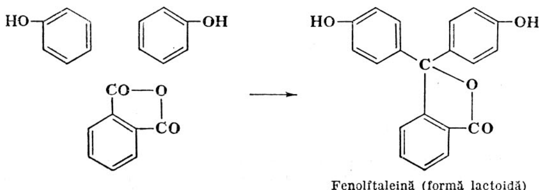


Aurină

Acidul rosolic, un derivat metilat al aurinei, este unul dintre cei mai vechi coloranți sintetici cunoscuți; se obține prin oxidarea fenolului brut (amestec de fenol cu *o*- și *p*-cresoli) printr-un procedeu similar cu cel aplicat la fabricarea fucsinei. *Aurina*, omologul inferior al acidului rosolic, a fost preparat mai tîrziu prin încălzirea acidului oxalic cu fenol și acid sulfuric concentrat. Atomul de carbon central al moleculei provine, în această sinteză, din acidul formic rezultat la descompunerea acidului oxalic.

Acidul rosolic și aurina sînt compuși insolubili în apă, solubili în alcool și acid acetic cu culoare galbenă. În hidroxizii alcalini se dizolvă sub formă de fenoxizi, roșii (grupa $-O^-$ este un auxocrom mai puternic decît grupa $-OH$). Acidul rosolic și aurina nu mai au aplicații tehnice, se mai utilizează însă o serie de derivați cu același schelet, conținînd grupe COOH în poziția *orto* față de OH (derivați de acid salicilic, cromabili) (violet de crom, cromoxan, eriocrom).

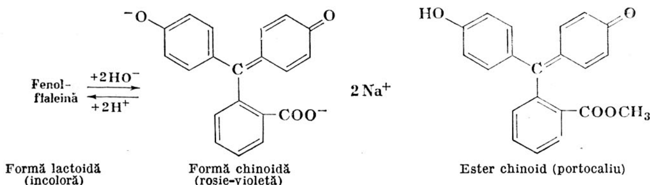
Ftaleine. *Fenolftaleina* se prepară prin condensarea anhidridei ftalice cu fenol, în prezența acidului sulfuric, la 120°:



Fenolftaleină (formă lactoidă)

Fenolftaleina este un derivat al difenil-ftalidei (v. acolo). Aceasta s-a putut dovedi prin sinteza fenolftaleinei, pornind de la difenil-ftalidă (nitrare, reducere, diazotare și hidroliză) (A. Baeyer).

Fenolftaleina formează cristale incolore, insolubile în apă, solubile în alcool. În prezența bazelor, la *pH* 8,4, culoarea virează în roșie-violetă (v. p. 554). Culoarea roșie este aceea a unui dianion, cu formula de mai jos. Acidul liber corespunzînd acestui anion nu poate fi obținut căci, la acidulare, se închide inelul lactonic obținîndu-se forma incoloră:



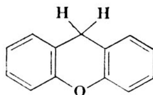
Formă lactoidă (incoloră) Formă chinoidă (roșie-violetă) Ester chinoid (portocaliu)

S-a putut prepara, prin esterificare obișnuită, un ester al formei chinoide, cu formula de mai sus. Culoarea roșie-gălbuie a acestui compus este mult mai deschisă și mai puțin intensă decît a sării disodice; culoarea închisă și intensă a acesteia este datorită prezenței grupei C=O și a grupei —O⁻, la marginile unui sistem compus din grupe C=C conjugate, după cum se va arăta în alt loc.

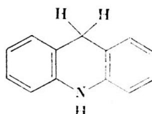
Fenolftaleina servește ca purgativ slab și ca indicator acid-bază. Tot ca indicatori mai servesc și alte ftaleine, de ex. cresolftaleina, timolftaleina și α-naftolftaleina (v. tab. 19, p. 479), care se obțin prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-cresol, timol sau α-naftol.

Sulfoftaleinele obținute prin reacții analoage celei folosite la sinteza fenolftaleinei, pornind de la anhidrida acidului *o*-sulfobenzoic (vol. I), se utilizează ca indicatori acid-bază.

Coloranţi xantenici şi acridinici. Coloranţii din această clasă derivă de la următoarele două sisteme heterociclice:



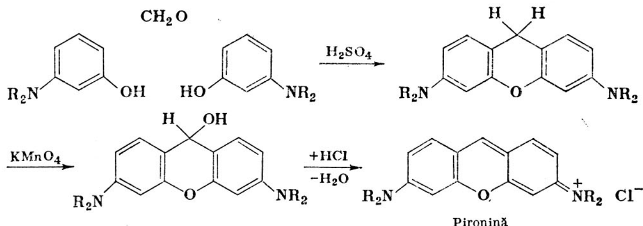
Xantenă



9,10-Dihidroacridină

Prin introducere de grupe auxocrome, urmată de oxidare, se obţin coloranţi în acelaşi mod ca şi în clasa coloranţilor oxazinici şi fenazinici (v. acolo). Xantena şi acridina vor fi descrise în alt loc.

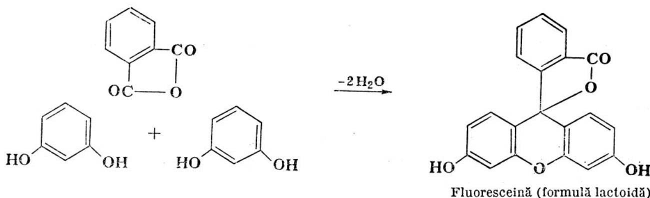
Pironinele se obţin prin condensarea *m*-dialchilamino-fenolilor cu formaldehidă, oxidarea la alcoolul respectiv (xanthidrol) şi transformarea acestuia în colorant, cu un acid, de exemplu ($R = CH_3$):



Pironină

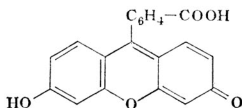
Înlocuind, în această sinteză, formaldehida cu derivaţi ai benzaldehidei se obţin coloranţi xantenici de tip trifenilmetanic numiţi *rosamine*.

De asemenea se pot înlocui aldehidele, în aceste condensări, cu anhidride interne de acizi dicarboxilici, de exemplu cu anhidridă succinică sau ftalică. Cel mai cunoscut reprezentant al acestei clase de coloranţi este *fluoresceina*, care se obţine prin condensarea anhidridei ftalice cu resorcină, în prezenţa clorurii de zinc, la 200°:

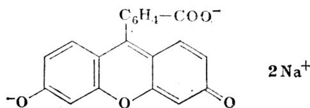


Fluoresceină (formulă lactoidă)

Spre deosebire de fenolftaleină, cu care se aseamănă în ce privește structura și reacția de formare, fluoresceina este colorată atît în forma neionizată, cît și în forma de sare disodică. De aceea s-a luat în considerație pentru fluoresceina neionizată, o formulă chinoidă, cu inelul lactonic deschis.



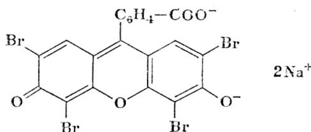
Fluoresceină (formulă chinoidă)



Fluoresceină (sare de sodiu)

Fluoresceina se prezintă ca o pulbere galben-brună, aproape insolubilă în apă; sarea de sodiu *(uranina)* este ușor solubilă și are o culoare galben-roșietică (mai deschisă decît a fenolftaleinei, din cauza închiderii inelului heterociclic). Soluția sării de sodiu se distinge printr-o fluorescență verde, extraordinar de intensă, ce se menține chiar la diluții mari. Proprietatea aceasta se folosește pentru stabilirea cursului apelor subterane.

Tetrabromfluoresceina sau *eosina*, cu formula de mai jos, se obține prin bromurarea fluoresceinei, în suspensie alcoolică. Sarea de sodiu are o culoare roșie, cu fluorescență verde.

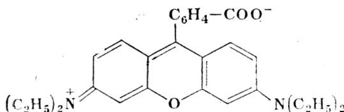


Eosină

Eritrosina conține patru atomi de iod, în locul atomilor de brom din formula eosinei.

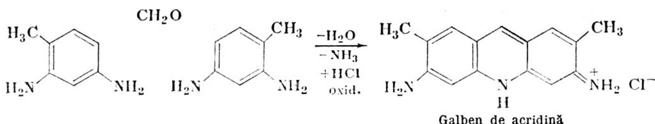
Galcina se prepară în același mod ca fluoresceina, prin condensarea anhidridei ftalice cu pirogalol; este deci o dihidroxifluoresceină. În stare liberă este o pulberă negricioasă; sarea de sodiu dă soluții albastre. Colorează lîna pe mordant de crom într-un violet frumos și rezistent.

Rodaminele conțin grupe auxocrome bazice. *Rodamina B* se obține prin topirea anhidridei ftalice cu *m*-dietilamino-fenol și clorură de zinc. Este un important colorant bazic, roșu-albăstrui, relativ rezistent. *Rodamina S* se prepară din anhidridă succinică și *m*-dimetilamino-fenol.



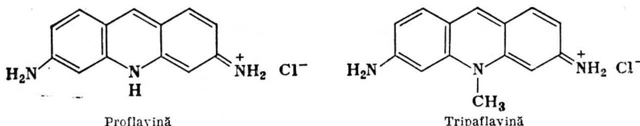
Rodamină B

Coloranţi acridinici. Galbenul de acridină se obţine prin condensarea *m*-toluilen-diaminei cu formaldehidă, ciclizare prin încălzire cu HCl şi oxidare:



Galben de acridină

Omologul inferior al acestui compus, preparat printr-o metodă puţin deosebită, *proflavina*, şi derivatul metilat la azot, *tripaflavina* sau *acriflavina* (Ehrlich, 1910) au acţiune bacteriostatică şi sînt utilizaţi pentru combaterea infecţiilor streptococice.

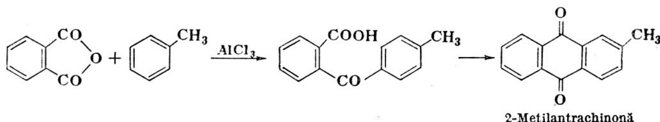


Proflavină Tripaflavină

8. ANTRACHINONA ŞI COLORANŢII ANTRACHINONICI

Antrachinona (descoperită de Laurent, 1840) se obţine industrial din antracen, prin oxidare în fază de vapori, cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu sau din anhidridă ftalică, prin condensare cu benzen în prezenţa clorurii de aluminiu şi ciclizarea acidului benzofenon-*o*-carboxilic format, cu acid sulfuric (vol. I).

Metoda aceasta din urmă este de mare utilitate (fiind singura posibilă) pentru obţinerea omologilor antrachinonei, cum sînt 2-metil- şi 2-etilantrachinonele:

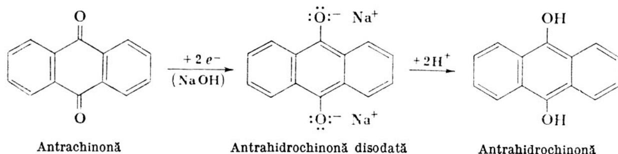


2-Metilantrachinonă

Pe aceeaşi cale se obţine şi 2-clorantrachinona, pornind de la anhidridă ftalică şi clorbenzen.

Antrachinona formează cristale de culoare slab gălbuie, cu p.t. 286° şi p.f. 377°; este greu solubilă în cei mai mulţi dizolvanţi şi deosebit de stabilă la încălzire şi faţă de agenţii chimici. În acid sulfuric conc. se dizolvă neschimbată, iar apa regală nu o atacă nici la fierbere. Spre deosebire de celelalte *para*-chinone, nu este volatilă cu vapori de apă şi nu are miros.

Antrachinona nu se reduce cu agenți reducători slabi, cum este bioxidul de sulf, deoarece are un potențial redox ridicat (p. 468). Ea se dizolvă însă într-o soluție alcalină de ditionit de sodiu, dînd combinația disodată, intens roșie, a antrahidrochinonei:

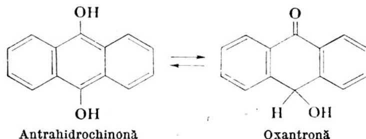


Antrachinonă Antrahidrochinonă disodată Antrahidrochinonă

Compusul acesta (deși colorat) se comportă ca un leucoderivat; prin agitarea soluției sale cu aer, el se oxidează imediat, decolorîndu-se și depunînd antrachinonă. Această reacție este de o mare importanță practică, căci pe ea se bazează utilizarea multor derivați ai antrachinonei drept coloranți de cadă.

Culoarea închisă a sării disodate a antrahidrochinonei, contrastînd cu a hidrochinonelor sau a leucoderivaților din alte clase, care sînt incolori sau au o culoare mai deschisă decît chinonele sau coloranții din care provin, se explică astfel: în antrachinonă conjugarea continuă periferică a dublelor legături din antracen este întreruptă prin cele două grupe cetonice; fiecare din inelele benzenice marginale are conjugarea sa benzenică proprie, iar conjugarea cu grupele CO este slabă. Prin acceptarea a doi electroni la atomii de oxigen se restabilește conjugarea continuă a dublelor legături periferice; în plus, asupra acestui sistem conjugat extins acționează doi auxocromi puternici, $—O^-$, donori de electroni.

Antrahidrochinona obținută prin acidularea soluției compusului disodat formează cristale galben-brune, foarte nestabile, cu p.t. 184°. Compusul acesta este tautomer cu oxantrona, în care se transformă ușor sub influența catalizatorilor acizi sau bazici (97% antrahidrochinonă și 3% oxantronă, la echilibru, în soluție de etanol-HCl; *tautomerie transanulară*):

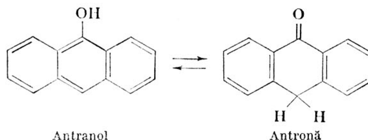


Antrahidrochinonă Oxantronă

Oxantrona formează cristale galbene deschis, cu p.t. 167°, insolubile în soluție de hidroxid de sodiu rece; încălzită cu acest reactiv trece în combinația disodată a antrahidrochinonei. Oxantrona se poate obține și din antronă, prin bromurare în poziția 10 și hidroliză.

Prin reducerea antrachinonei cu zinc (pulbere) în soluție alcalină se obține o soluție galbenă a sării de sodiu a *antranolului* (9-hidroxiantracen). Prin acidularea acesteia se obține antranolul, cristale galbene, cu p.t. 170° (cu

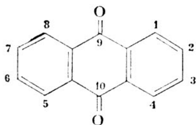
descomp.); formează soluţii cu fluorescenţă albastră. Antranolul este un compus nestabil ce se transformă repede în antronă; în soluţie se ajunge la un echilibru, în stare solidă este stabilă antrona (K.H. Meyer):



Antrona se prepară cel mai bine prin reducerea antrachinonei, cu staniu şi acid clorhidric, în soluţie de acid acetic la fierbere. Antrona formează cristale gălbui, cu p.t. 156°. Grupa CH_2 a antronei este reactivă; ea se poate condensa cu aldehide, cu eliminare de apă (v. mai departe reacţia cu acroleina).

Reducerea mai energică a antrachinonei cu zinc şi baze (de obicei amoniac) duce la antracen. Reacţia aceasta serveşte pentru obţinerea anumitor derivaţi ai antracenului, inaccesibili pe altă cale. Astfel, prin reducerea acizilor antrachinon-1- respectiv -2-sulfonic se obţin acizii antracen-1- respectiv -2-sulfonic. Aceştia dau, prin topitură alcalină, cei doi fenoli simpli ai antracenului, *α-antrolul* şi *β-antrolul.*

Derivaţi substituiţi ai antrachinonei. Se pot introduce substituenţi în cele două nuclee benzenice ale antrachinonei cu ajutorul reacţiilor de substituţie aromatică obişnuite, precum şi a unor reacţii specifice acestei serii. Unii dintre derivaţii substituiţi ai antrachinonei sînt intermediari importanţi în sintezele coloranţilor antrachinonici.

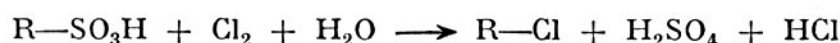


Prin sulfonarea antrachinonei (cu oleum, la 140°) se obţine *acidul 2-antrachinon-sulfonic*, un intermediar din care se obţin numeroşi derivaţi ai antrachinonei. În condiţii mai energice intră o a doua grupă sulfonică, tot într-o poziţie β, şi se obţin acizii 2,6- şi 2,7-antrachinon-disulfonici.

Deosebit de importantă este observaţia (Iljinski, 1903) că, în prezenţa mercurului (sub formă de sulfat mercuric, obţinut de obicei prin adăugare de oxid mercuric) sulfonarea are loc numai în poziţiile α. Se obţine astfel *acidul 1-antrachinon-sulfonic* iar, în condiţii mai energice, un amestec al acizilor 1,5- şi 1,8-antrachinon-disulfonici. Acţiunea sulfatului mercuric se datoreşte unei mercurări a antrachinonei în poziţia α, urmată de o înlocuire a grupei mercurice cu grupa sulfonică (Lauer; Kozlov).

Clorurarea directă şi nitrarea antrachinonei nu duc la produşi de reacţie unitari, de aceea aceste reacţii nu au aplicaţii practice.

1-*Clorantrachinona* (ace galbene; p.t. 162,5°) se obține, cu randament aproape cantitativ, prin tratarea acidului 1-antrachinon-sulfonic cu clorat de potasiu și acid clorhidric concentrat:

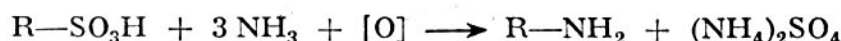


$$R—SO_3H + Cl_2 + H_2O \longrightarrow R—Cl + H_2SO_4 + HCl$$

Prin aceeași metodă se poate obține și 2-*clorantrachinona* (p.t. 209°), dar este preferabil procedeul de ciclizare, pornind de la anhidridă ftalică și clorbenzen. Prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-diclorbenzen, se obține un amestec de 1,2- și 2,3-diclorantrachinonă (13 și 87%).

Clorul în poziția α este mai reactiv decît în poziția β (la fel și alți substituenți). Astfel α-clorantrachinona și derivații ei suferă hidroliză la încălzire cu acid sulfuric, dînd hidroxi-antrachinone. În 1,2-diclorantrachinonă, clorul din poziția 1 este mai ușor înlocuit cu grupa amino și cu hidrogen (prin reducere) decît cel din poziția 2. Prin combinarea acestor reacții se pot obține numeroși derivați.

1-*Aminoantrachinona* (ace roșii; p.t. 253°) și 2-*aminoantrachinona* (ace roșii; p.t. 302°) se obțin prin încălzirea clor-antrachinonelor respective cu amoniac, la circa 200°, sau prin tratarea asemănătoare a acizilor antrachinon-sulfonici, în prezența unui oxidant (acid arsenic sau un nitro-derivat aromatic):



$$R—SO_3H + 3\,NH_3 + [O] \longrightarrow R—NH_2 + (NH_4)_2SO_4$$

1,4-*Diaminoantrachinona* (cristale violete închis; p.t. 268°) se prepară din 1-aminoantrachinonă prin acilare, nitrare, reducere și hidroliză, și prin alte metode.

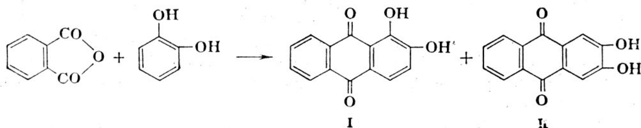
Hidroxi-antrachinone. Topirea alcalină a acidului 1-antrachinon-sulfonic este însoțită de o rupere a inelului antrachinonic; procedeul acesta aplicat acidului 2-antrachinon-sulfonic duce la alizarină. Se pot însă introduce grupe HO, în moleculele unor hidroxi-antrachinone, prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric (v. mai departe, purpurina) sau prin oxidare cu oleum de concentrație mare, în prezență de acid boric. Acest acid servește la protejarea grupelor HO din pozițiile α, cu care formează complecși ciclici (reacția Bohn-Schmidt).

Coloranți antrachinonici. Coloranții antrachinonici cunoscuți în număr mare se pot împărți în patru clase: coloranți de mordanți, coloranți acizi (pentru lînă), coloranți speciali pentru fibre de acetat de celuloză și fibre sintetice și coloranți de cadă. Această clasificare nu corespunde unei diferențieri structurale nete, ci ține seamă mai mult de calitățile tinctoriale ale substanțelor.

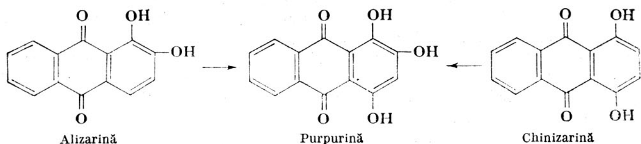
Coloranți hidroxi-antrachinonici de mordanți. Printre numeroasele hidroxi-antrachinone, găsite în natură sau obținute sintetic, cea mai importantă este 1,2-dihidroxiantrachinona sau *alizarina*. Acest compus se găsește în rădăcina de roibă sau garanță (*Rubia tinctorum* și alte specii de *rubia*), sub forma unei glicozide cu o dizaharidă, așa-numitul acid ruberitric. Cultura

roibii, practicată încă din antichitate în Orient, a fost introdusă în Europa în secolul al XVIII-lea și a luat o mare dezvoltare mai ales în sudul Franței. Ea a încetat în jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, o dată cu răspîndirea alizarinei sintetice.

Structura alizarinei a fost stabilită de Graebe și Liebermann (1868), pe baza următoarelor reacții. Prin distilare cu praf de zinc, alizarina trece în antracen. Prin condensarea anhidridei ftalice cu pirocatechină, în prezența acidului sulfuric, se obține (cu randament mic) alizarină, alături de un izomer, *histazarina*:



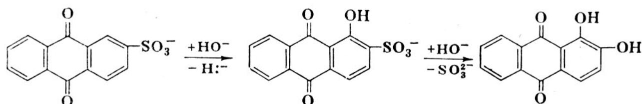
Alizarina are deci una din formulele I sau II. Alegerea s-a făcut prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric, o reacție prin care se introduce o grupă HO, în nucleul în care mai există astfel de grupe. Alizarina dă prin acest tratament o trihidroxi-antrachinonă, *purpurina*; histazarina nu dă acest compus. În afară de alizarină și de histazarină se mai cunoaște o a treia dihidroxi-antrachinonă, *chinizarina*, care se obține prin condensarea anhidridei ftalice cu hidrochinonă. Chinizarina nu poate fi deci decît 1,4-dihidroxiantrachinonă. Chinizarina dă prin oxidare cu bioxid de mangan în acid sulfuric, de asemenea, purpurină:



Prin această sinteză structura purpurinei este stabilită în mod neîndoelnic și totodată și structura alizarinei (I). Histazarina nu poate avea deci decît formula II.

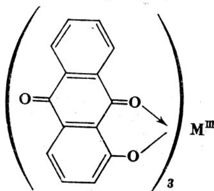
Alizarina este primul colorant natural care a putut fi obținut prin sinteză. O primă sinteză a fost realizată prin bromurarea antrachinonei și topirea alcalină a dibrom-antrachinonei obținute (Graebe și Liebermann, 1868). Sinteza tehnică realizată un an mai tîrziu (simultan și independent de Graebe și Liebermann, de H. Caro și de W.H. Perkin) constă în topirea alcalină a acidului 2-antrachinon-sulfonic. În această reacție are loc, alături de înlo-

cuirea normală a grupei sulfonice cu hidroxil, introducerea prin substituţie nucleofilă a unui al doilea hidroxil (v. p. 39):



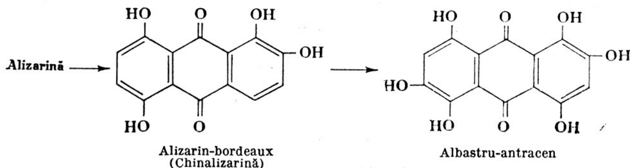
Adăugarea unui oxidant (azotat sau clorat) facilitează acest proces.

Alizarina formează cristale aciculare, roşii-portocalii, cu p.t. 290°. Este insolubilă în apă şi solubilă în dizolvanţii organici uzuali; în soluţie apoasă de hidroxid de sodiu se dizolvă cu o culoare purpurie. Alizarina dă naştere cu mordant de aluminiu unei coloraţii roşii vii („roşu turcesc"), cu mordant de crom, violet-brună, cu mordant de staniu, violet-roşie şi cu mordant de fer, neagră-violetă. Alizarina, ca şi celelalte α-hidroxi-chinone, formează cu ionii acestor metale combinaţii chelatice („lacuri"), prin participarea grupei C=O şi a grupei HO din poziţia α, de ex. cu un metal trivalent:



Procedeul de vopsire cu roşu turcesc constă dintr-o succesiune de operaţii laborioase ca: tratare cu ulei (rînced de măsline sau, în urmă, cu ulei de roşu turcesc; v. vol. I), mordansare cu sulfat de aluminiu şi var, vopsire, aburire şi spălare cu săpun. Din cauza aceasta, cu toată frumuseţea şi marea rezistenţă a coloraţiilor obţinute, vopsirea cu alizarină este astăzi înlocuită, în mare măsură, prin vopsirea mult mai simplă cu coloranţi azoici.

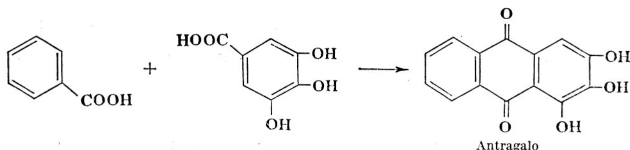
Prin sinteză au fost obţinuţi numeroşi derivaţi ai alizarinei şi au fost utilizaţi drept coloranţi de mordanţi. Prin oxidarea alizarinei cu oleum (procedeul Bohn-Schmidt) se obţin doi coloranţi polihidroxilaţi:



Alizarin-bordeaux (Chinalizarină)

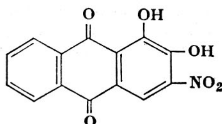
Albastru-antracen

Antragalolul, un colorant pentru lînă, se prepară prin condensarea acidului galic cu acid benzoic, în prezența acidului sulfuric:

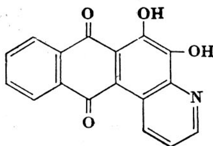


Antragalo

3-Nitroalizarina, obținută direct prin nitrarea alizarinei, se numește și *alizarin-oranj*, după culoarea lacului de aluminiu. Prin reducere, combinația aceasta trece în 3-*aminoalizarină*, care servește ca materie primă la prepararea *albastrului de alizarină*. Acesta conține un nucleu piridinic, condensat cu unul din nucleele alizarinei și se obține prin încălzirea aminoalizarinei, cu glicerină în prezența acidului sulfuric (acroleină). (Despre mecanismul acestei reacții v. „Chinolina; sinteza lui Skraup".)



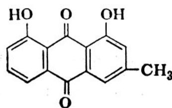
Alizarin-oranj



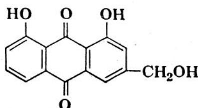
Albastru de alizarină

Un număr mare de compuși hidroxi-antrachinonici (peste 50) au fost găsiți *în natură* în rădăcini de plante superioare, licheni, fungi și insecte. Mulți dintre acești compuși conțin grupe metil și carboxil, legate de nucleul antrachinonic.

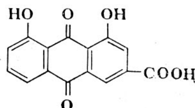
Principiile active din unele droguri cu acțiune purgativă, cum sînt rabarbura, senna, cascara și aloes, sînt derivați hidroxi-antrachinonici, de exemplu:



Acid crisofanic

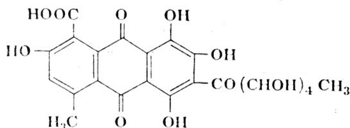


Aloeemodină



Rheină

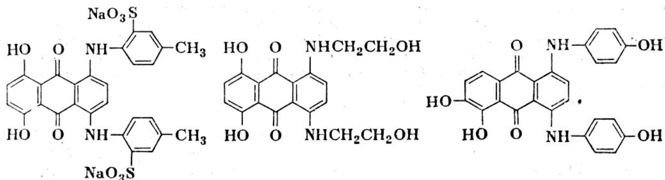
Coșenila este pulberea obținută prin sfărîmarea femelelor uscate ale unui păduche țestos (*Coccus cacti*) crescut în America centrală pe unele specii de opunția. Colorantul izolat din coșenilă, *acidul carminic*, conține o catenă laterală cu structura unei monozaharide (O. Dimroth):



Acid carminic

Coșenila a fost utilizată multă vreme pentru vopsirea lînii și mătăsii pe mordant de staniu, iar lacul ei de aluminiu, *carminul*, pentru fabricat farduri. *Acidul kermesic*, izolat dintr-un păduche țestos (*Coccus ilicis*), cultivat în antichitate în Europa sudică și în Orient, se deosebește de acidul carminic prin grupa de zahar care este înlocuită cu o grupă acetil.

Coloranți antrachinonici acizi și coloranți pentru unele fibre artificiale și sintetice. Prin sulfonarea alizarinei (Graebe și Liebermann, 1871) și a altor compuși hidroxiantrachinonici se obțin coloranți solubili în apă, care dau pe lînă și mătase colorații roșii, albastre și verzi, caracterizate prin vioiciune și mare rezistență la lumină. Mai tîrziu au fost sintetizați compuși similari pornind de la amino- și de la hidroxi-amino-antrachinone. Un exemplu este *verdele-alizarin-cianină* 5G.



Verde-alizarin-cianină 5G   Verde-albastru Celiton rezistent B   Verde perlon rezistent BT

Ceilalți doi coloranți formulați mai sus sînt reprezentanți caracteristici ai coloranților antrachinonici pentru fibrele de acetat de celuloză și fibrele perlon. În moleculele acestor compuși se distinge o parte care determină culoarea (inelul antrachinonic cu grupele auxocrome OH și NH) și o alta destinată să asigure proprietățile tinctoriale (solubilitatea în apă sau fixarea de fibră).

Coloranți antrachinonici de cadă. După cum s-a mai spus, coloranții de cadă sînt compuși colorați, neionici, insolubili, care au proprietatea de a forma, prin reducere în mediu alcalin, săruri alcaline solubile, cu afinitate pentru fibrele textile, în special pentru fibrele de celuloză. Colorantul insolubil se regenerează apoi pe fibră prin oxidare, de obicei prin simplă expunere la aer.

Indigoul și un derivat al său, purpura antică, sînt coloranți de cadă cunoscuți din cele mai vechi timpuri. Primul colorant de cadă antrachinonic, dihidroantrachinon-azina, a fost numit *indantren* (R. Bohn, 1901). Au fost sintetizați numeroși compuși înrudiți cu acesta, care se caracterizează printr-o rezistență la lumină, spălare și acțiuni chimice, neîntîlnită în nici o altă clasă de coloranți. Sînt cunoscuți coloranți antrachinonici de cadă cu toate nuanțele posibile: albastru, verde, brun, kaki, negru, roșu și galben, unele deosebit de frumoase. Nuanțele deschise sînt de obicei mai puțin vii decît ale coloranților azoici.

„Căzile" coloranților antrachinonici de cadă, adică soluțiile produșilor de reducere alcalină, au culoare mai închisă decît aceea a coloranților din care provin. Astfel flavantrona, galbenă, dă o cadă albastră. Comportarea aceasta, întocmai ca și în cazul compusului de bază, antrachinona, este semnul unei modificări adînci a sistemului de electroni de care depinde absorbția luminii. (Despre absorbția luminii în indantren, v. și p. 558.)

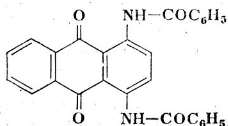
Se deosebesc (după K. Venkataraman) două clase mari de coloranți antrachinonici de cadă, unii derivînd de la antrachinonă, alții de la antronă.

A. Coloranți de cadă de tip antrachinonic. Moleculele acestor compuși conțin două sau mai multe resturi de antrachinonă distincte (excepțional un singur inel antrachinonic), substituite cu grupe NH (mai rar cu grupe OH sau SR). Toți compușii din această clasă conțin două grupe CO în poziția 1,4 (parachinone). În clasa aceasta se numără și numeroși coloranți în care unitățile antrachinonice sînt sudate între ele prin intermediul unor atomi de azot, oxigen sau sulf, dînd naștere unor derivați heterociclici (cu inele de carbazol, imidazol, oxazol, dihidrofenazină, acridonă etc.).

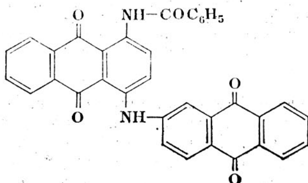
B. Coloranți de cadă de tip antronic. Compușii din această clasă sînt derivați ai unor hidrocarburi aromatice polinucleare condensate, cum sînt pirenul, perilenul, crisenul și altele mai complexe. Unii din acești coloranți se obțin din antronă, după cum se va arăta mai departe; cu toții sînt derivați (formali) ai antronei, în care pozițiile 9 și 10 sînt condensate cu inele benzenice spre a forma hidrocarburi aromatice polinucleare superioare. Pe aceste sisteme polinucleare sînt grefate două grupe CO chinonice în poziții mai depărtate decît 1,4 și uneori și grupe NH_2, OH, Cl, Br etc. În alți coloranți sistemele polinucleare sînt condensate cu inele piridinice sau cu alte inele heterociclice.

Prezentăm cîteva exemple pentru ilustrarea celor de mai sus.

Coloranți antrachinonici de cadă. A. Tipul antrachinonic. Amino-antrachinonele nu au proprietăți de coloranți de cadă; asemenea proprietăți apar însă prin benzoilarea α-amino-antrachinonelor (cu clorură de benzoil). Un reprezentant simplu al acestor *acilamino-antrachinone* este *roșul indantren 5GK* (colorație roșie pe fibră; cadă violetă).



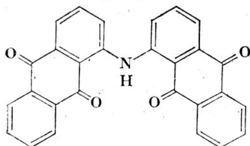
Roșu indantren 5GK



Indantren Corinth RK

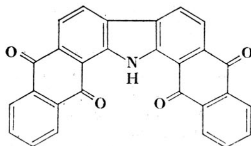
Se numesc în tehnică *antrimide* compuși care conțin două inele antrachinonice unite printr-o grupă de amină secundară. Colorantul *indantren Corinth RK* se obține prin condensarea 1-amino-4-benzamido-antrachinonei cu 2-clorantrachinonă.

Prin topirea 1,1'-antrimidelor cu clorură de aluminiu și clorură de sodiu (1:8), la 150—250°, se închide un ciclu carbazolic, prin eliminarea a doi atomi de hidrogen (reacție Scholl, vol. I):



Antrimidă

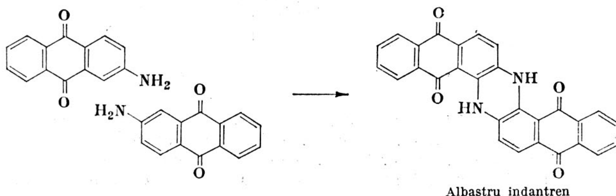
$\xrightarrow[(AlCl_3)]{-2\,[H]}$



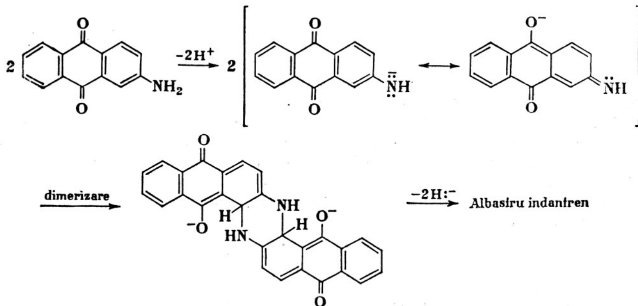
Galben indantren

Pornind de la o triantrimidă cu structură analoagă compusului formulat mai sus, se obţine un *dicarbazol*; din pentantrimida similară rezultă un tetracarbazol, colorantul *indantren Kaki GG*, mult utilizat pentru uniforme militare.

Albastrul indantren (indantren), dihidroantrachinon-azina, primul colorant antrachinonic de cadă descoperit, se fabrică pe scară mare prin topirea 2-aminoantrachinonei, cu hidroxid de potasiu, la circa 250°:



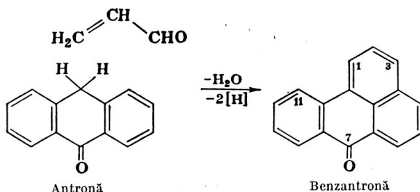
În această reacţie se elimină, după cum se vede din formule, patru atomi de hidrogen. Mecanismul probabil al reacţiei se bazează pe eliminarea iniţială a unui proton, cedat bazei; anionul astfel format se dimerizează, iar dianionul dimer elimină oxidativ doi ioni de hidrură:



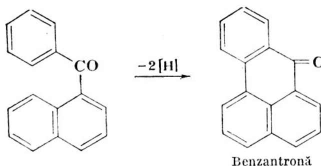
Albastrul indantren se prezintă ca o pulbere neagră, insolubilă în apă şi greu solubilă în dizolvanţi organici. Cada este de culoare albastră închis. Recristalizat din *o*-diclorbenzen sau din chinolină formează cristale cu un reflex metalic cupros. Indantrenul se bucură de o mare stabilitate; suportă încălzire la 500°, încălzire cu acid clorhidric la 400° şi cu hidroxid de potasiu la 300°. Faţă de clor stabilitatea este mai mică.

Se utilizează drept coloranţi de cadă o serie de derivaţi cloruraţi, bromuraţi şi aminaţi ai albastrului indantren.

B. Coloranți antrachinonici de tip antronic. Derivați ai benzantronei. Prin condensarea antronei cu glicerină și acid sulfuric (acroleină) se obține o cetonă tetraciclică, *benzantrona* (O. Bally, 1904):

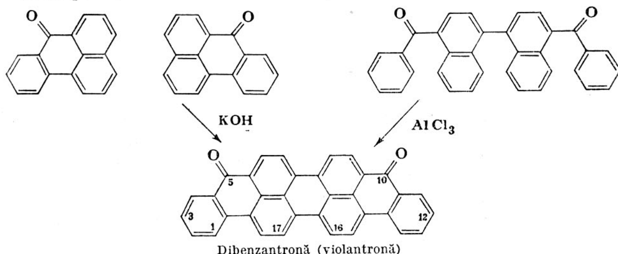


În procedeul de fabricare tehnic se pornește de la antrachinonă, care se reduce cu pulbere de fer și acid sulfuric pînă la antronă; fără izolarea acesteia, se adaugă apoi glicerina. O altă metodă de preparare a benzantronei constă în topirea α-naftil-fenil-cetonei cu clorură de aluminiu (reacție Scholl):



Benzantrona formează cristale galbene, cu p.t. 170°; poate fi distilată fără descompunere, sub presiune redusă.

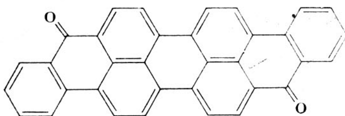
Dibenzantrona (violantrona), un prețios colorant albastru („albastru marin"), se obține prin topirea benzantronei cu hidroxid de potasiu și acetat de sodiu (eliminare a patru atomi de hidrogen). Structura dibenzantronei a fost dovedită prin sinteza acestui compus din 4,4′-dibenzoil-1,1′-dinaftil, prin reacție Scholl. După cum se vede din formulă, dibenzantrona este un derivat al perilenului:



Dibenzantronă (violantronă)

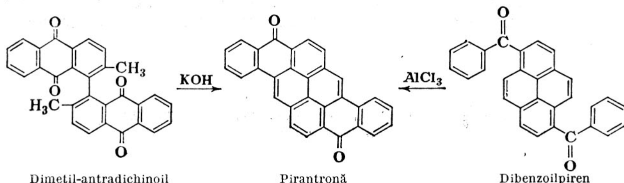
Amino-derivații violantronei sînt coloranți negri și cenușii. Un alt derivat important este *verdele-caledon-jade* (sau verde indantren-brillant) care este o violantronă substituită cu două grupe CH_3O— în pozițiile 16 și 17. Acest colorant se obține pornind de la violantronă, în care se introduc două grupe HO prin oxidare cu MnO_2 și acid sulfuric; grupele HO se metilează apoi cu sulfat de metil.

Izodibenzantrona (izoviolantrona) a fost obținută întîi prin încălzirea 3-clorbenzantronei cu hidroxid de potasiu, în soluție etanolică, dar se obține astăzi mai ușor prin clorurarea benzantronei, în soluție apoasă, la 100°. Izodibenzantrona este un colorant violet, la fel și derivații ei clorurați și bromurați.



Izodibenzantronă (izoviolantronă)

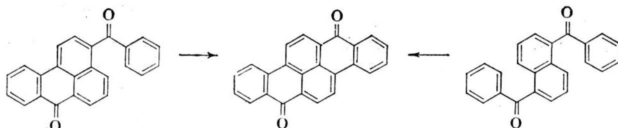
Pirantrona (oranj-auriu-indantren) se obține prin topirea alcalină a dimetil-antradichinoilului, care la rîndul său se prepară din 1-clor-2-metil-antrachinonă, prin încălzire cu pulbere de cupru (Scholl, 1905):



Dimetil-antradichinoil Pirantronă Dibenzoilpiren

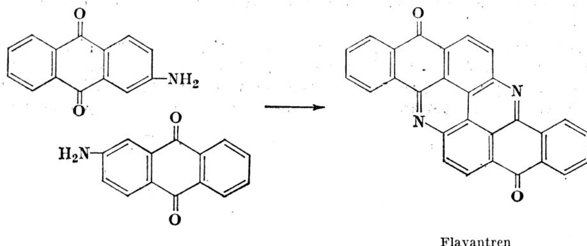
Pirantrona conține în moleculă nucleul pirenului, după cum rezultă și din sinteza Scholl a acestui compus, pornind de la dibenzoilpiren.

Colorantul *galben-auriu-indantren* este o chinonă a dibenzopirenului și se obține din 3-benzoilbenzantronă sau, mai bine, din 1,5-dibenzoilnaftalină, prin reacție Scholl. Cum cetonele inițiale se obțin prin reacții Friedel-Crafts, izolarea lor nu mai este necesară, ci se prelungește numai încălzirea cu un exces de clorură de aluminiu:



Galben-auriu-indantren

Un reprezentant al coloranților de tip antronic, cu inele heterociclice condensate, este *flavantrenul (galben-indantren G)*. Formarea flavantrenului ca produs secundar a fost observată la sinteza indantrenului, dacă se urcă temperatura la 300—350°:



Flavantren

Procedeul nou de fabricație pornește de la 1-clor-2-aminoantrachinonă. Două molecule ale acestui compus se unesc prin eliminarea clorului cu cupru (reacție Ullmann, vol. I), după ce în prealabil grupele NH_2 au fost protejate prin formarea de baze Schiff cu benzaldehidă. Tratarea cu acid sulfuric liberează apoi grupele NH_2 și catalizează condensarea lor cu grupele CO vecine.

Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici

Culoarea ca fenomen subiectiv. Senzația de lumină este cauzată de radiațiile electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între aproximativ 400 și 800 mμ. Un corp apare alb ochiului nostru cînd reflectă toate radiațiile spectrului vizibil și negru cînd absoarbe toate aceste radiații. Un corp apare cenușiu cînd reflectă uniform, pe toată întinderea spectrului vizibil, o parte din lumina albă și absoarbe o altă parte.

Substanțele colorate absorb numai unele porțiuni înguste ale spectrului (absorbție selectivă). Ochiul percepe, în acest caz, numai radiațiile reziduale neabsorbite. Acestea provoacă aceeași senzație ca radiațiile dintr-o regiune îngustă din spectru. Senzația de lumină albă este produsă atît de totalitatea radiațiilor spectrului vizibil, cît și de amestecul a numai două culori spectrale, care se numesc, din cauza aceasta, complementare. Cînd un corp absoarbe selectiv numai o anumită lungime de undă, radiațiile reziduale transmise au culoarea complementară a acesteia.

În tabela următoare sînt indicate culorile principale, cu lungimile de undă, λ, corespunzătoare, și culorile complementare.

Tabela 20

Spectrul vizibil și culorile

Lungimea de undă absorbită, λ, în mμ	Culoarea absorbită	Culoarea complementară
400—435	violet	galben-verde
435—480	albastru	galben
480—490	albastru-verde	portocaliu
490—500	verde-albastru	roșu
500—560	verde	purpuriu
560—580	galben-verde	violet
580—595	galben	albastru
595—605	portocaliu	albastru-verde
605—760	roșu	verde-albastru

Pentru un studiu cantitativ al absorbției luminii la substanțele colorate este necesar să se cunoască spectrul lor de absorbție.

Absorbția luminii vizibile determină o variație a energiei anumitor electroni în moleculele substanțelor. Același efect îl produce și absorbția luminii în ultraviolet, în timp ce absorbția luminii în infraroșu produce numai o modificare a energiei vibratorii și rotatorii a moleculelor. (Despre spectrele de absorbție în infraroșu s-a vorbit în alt loc; vol. I.) Spectrele în ultraviolet sînt deci o continuare a celor din regiunea vizibilă. Imperfecția ochiului omenesc, care nu percepe radiații cu lungime de undă mai mică decît circa 400 mμ, este corectată sau completată prin studiul spectrelor de absorbție. Spectrul ultraviolet se întinde aproximativ între 100 și 400 mμ și se împarte de obicei, din motive practice, în două regiuni: *ultravioletul de vid* (sau *ultravioletul depărtat*) între 100 și 200 mμ și *ultravioletul apropiat*, între 200 și 400 mμ.

Spectre de absorbție. Dacă se trece lumină cu spectru continuu printr-o substanță absorbantă și apoi se dispersează lumina cu ajutorul unei prisme sau unei rețele, se observă în *spectrul de absorbție* astfel obținut unele regiuni în care intensitatea luminii este micșorată. Acestea corespund lungimilor de undă absorbite.

Diferitele lungimi de undă sînt absorbite în mod inegal de substanțele colorate. Determinarea spectrului de absorbție al unei substanțe constă în măsurarea micșorării intensității luminii ce o străbate, pentru toate lungimile de undă ale regiunii spectrale considerate. Spectrele de absorbție ale substanțelor prezintă regiuni în care intensitatea luminii este micșorată, numite *benzi de absorbție*.

Intensitatea luminii incidente este micșorată la o anumită lungime de undă într-o proporție independentă de intensitatea absolută a luminii și dependentă de grosimea stratului de substanță absorbantă străbătut. Cînd substanța este dizolvată într-un dizolvant transparent, cantitatea de lumină absorbită mai depinde și de concentrația soluției. Dacă se notează cu I_0 și I, intensitățile luminii înainte și după străbaterea unui strat de soluție de grosimea l, iar concentrația soluției se înseamnă cu c, atunci intensitatea

luminii de o anumită lungime de undă este micşorată după legea lui Lambert-Beer:

$$\log \frac{I_0}{I} = \varepsilon c l$$

Mărimea $\log I_0/I$ se numeşte *extincție* sau *densitate optică*. Mărimea ε este o proprietate caracteristică a substanței absorbante. Ea este independentă de concentrație şi variază cu lungimea de undă. Dacă l se exprimă în cm şi c în moli/litru, constanta ε se numeşte *coeficient molar de extincție* şi se exprimă în $l \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$. Mărimea ε este o măsură a absorbției luminii de o anumită lungime de undă, într-un strat cu grosimea de 1 cm, al unei soluții 1 molare, a substanței absorbante. Legea lui Lambert-Beer se aplică pentru soluții diluate, în toate cazurile în care moleculele substanței nu suferă în soluție asociații sau disociații variind cu concentrația.

O reprezentare grafică a spectrului de absorbție al unei substanțe, aşa-numita *curbă de absorbție* sau *de extincție*, se obține înscriind ε (sau $\log \varepsilon$) în funcție de lungimea de undă λ (şi uneori de frecvența $\nu = c/\lambda$, sau de numărul de undă $\nu' = 1/\lambda$). Benzile de absorbție apar într-o asemenea curbă de absorbție sub formă de maxime mai mult sau mai puțin pronunțate. Fiecare bandă de absorbție este caracterizată prin lungimea de undă, λ_{max}, şi intensitatea absorbției, ε_{max}, în punctele de maximum ale curbei.

Forma curbei de absorbție depinde mult de starea fizică a substanței absorbante şi uneori, în cazul soluțiilor, de natura dizolvantului. Variațiile acestea se datoresc unei interacțiuni între moleculele substanței sau între acestea şi moleculele dizolvantului. Curbele de absorbție ale lichidelor şi ale soluțiilor sînt de obicei netede prezentînd un număr mic de benzi largi. În unele cazuri, benzile principale prezintă mai multe maxime pronunțate, o aşa-numită *structură fină*. Curbele de absorbție ale soluțiilor îşi schimbă puțin forma cu temperatura, fiindcă şi forțele slabe de solvatare variază cu temperatura. De multe ori structura fină se accentuează la temperatură joasă.

Metodele experimentale mai vechi pentru determinarea curbelor de absorbție se bazau pe observații vizuale sau fotografice. Ele au fost înlocuite prin metoda spectrofotometrică, al cărui principiu a fost descris în alt loc (v. vol. I).

Singurii dizolvanți utilizabili (transparenți) în ultravioletul de vid sînt, după cum se va vedea mai departe, hidrocarburile saturate (hexan, ciclohexan). În ultravioletul apropiat se utilizează, în afara acestor solvenți, apa, alcoolii, eterii şi unii compuşi halogenați. Pentru spectrul vizibil se poate folosi orice dizolvant incolor.

Terminologie. Se spune că un compus are o culoare mai *închisă* decît altul, cînd maximul curbei sale de absorbție, λ_{max}, este situat în spectru la o lungime de undă mai mare. Un compus are o culoare mai *intensă* decît altul, cînd coeficientul de extincție, în punctul maxim al curbei sale de absorbție, ε_{max}, este mai mare.

Cînd un substituent introdus într-o moleculă produce o închidere a culorii, el are un efect *batocrom*; cînd produce o deschidere a culorii, are un efect *hipsocrom*; cînd intensifică culoarea, are un efect *hipercrom*; iar atunci cînd o slăbeşte, un efect *hipocrom*. Dizolvanții pot, de asemenea, provoca un efect batocrom sau hipsocrom asupra benzilor din spectrul unei substanțe (solvatocromie; v. exemple mai departe). Sinonimi cu efect batocrom şi efect hipsocrom sînt şi termenii: deplasare spre roşu, deplasare spre violet.

Stabilirea de relaţii între culoarea şi structura compuşilor organici este o veche preocupare a cercetării chimice. După O.N. Witt (1876), culoarea combinaţiilor organice se datoreşte prezenţei în moleculele lor a anumitor grupe de atomi, numite *grupe cromofore* (de la *chroma*, culoare şi *phoros*, purtător), ca de exemplu —N=O şi —N=N—. O dată cu constatarea că spectrele din ultraviolet sînt o prelungire a celor din vizibil şi că ambele sînt datorite aceloraşi cauze, termenul de cromofor a fost extins la orice grupă de atomi ce absoarbe lumină în aceste regiuni ale spectrului. (Despre aşa-numitele grupe auxocrome ale teoriei clasice, v. mai departe p. 544.)

Factorii care determină absorbţia luminii. Cînd o moleculă absoarbe lumină, energia ei creşte brusc cu aceea a cuantei de lumină absorbită (a fotonului). Între energia absorbită, ΔE, şi frecvenţa, ν, sau lungimea de undă, λ, a luminii există cunoscuta relaţie:

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

sau înlocuind cu valorile numerice respective şi exprimînd λ în milimicroni (v. vol. I):

$$\Delta E = 28\,600/\lambda \text{ kcal/mol}$$

Se ştie de asemenea că moleculele pot exista numai în anumite *stări* sau *niveluri de energie*, starea de energie cea mai joasă numindu-se *starea fundamentală*, iar stările de energie mai mare, *stări excitate*. Moleculele se menţin în starea excitată numai un timp foarte scurt. Absorbţia luminii are loc numai dacă energia fotonului incident corespunde exact diferenţei de energie, ΔE, numită *energie de tranziţie*, dintre două niveluri energetice posibile ale moleculei. Energia absorbită poate produce o modificare fie numai a energiei rotatorii, fie a energiei vibratorii şi rotatorii, fie în sfîrşit a energei electronice împreună cu cea vibratorie şi rotatorie a moleculei. Excitaţiile vibratorii-rotatorii necesită energii de tranziţie mici, între 0,1—10 kcal/mol. Energiile necesare pentru excitaţia electronică a moleculelor sînt mult mai mari. Ele variază între cca. 30—300 kcal/mol. Energia corespunzătoare radiaţiilor din spectrul vizibil şi ultraviolet este redată mai jos:

	λ (mμ)	$h\nu$ (kcal/mol)
vizibil	800—400	36— 72
ultraviolet	400—200	72—143
ultraviolet de vid	200—100	143—286

Tranziţiile electronice sînt de mai multe feluri, după natura electronilor sau orbitalilor implicaţi. Pot participa la tranziţii electronice electroni din următorii orbitali:

E ↑	*orbital molecular de:*	*simbol:*
	antilegătură σ	σ^*
	antilegătură π	π^*
	nelegătură	n
	legătură π	π
	legătură σ	σ

Cele mai mici energii necesită tranziția unui electron de la orbitalul molecular π ocupat, cel mai înalt, la orbitalul de antilegătură π neocupat cel mai scăzut. O asemenea tranziție electronică $\pi \rightarrow \pi^*$ (numită și tranziție $N \rightarrow V$) va da naștere unei benzi de absorbție cu lungime de undă relativ mare (v. exemple mai departe). Benzi de absorbție cu lungimi de undă de același ordin de mărime dau și tranzițiile unui electron a unei perechi de electroni neparticipanți, ocupînd un orbital atomic de nelegătură n (tranziții $N \rightarrow Q$). Sînt posibile tranziții $n \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \sigma^*$. Cel mai greu se excită moleculele care conțin numai legături σ (de ex. legături C—C sau C—H). De aceea absorbțiile datorite unor tranziții $\sigma \rightarrow \sigma^*$ (numite și $N \rightarrow R$) prezintă maxime la lungimi de undă sub 180 mμ. Acestea sînt compuse din serii de benzi regulate (benzi Rydberg) și se termină într-o regiune de absorbție continuă (sub circa 120 mμ), care corespunde (întocmai ca la spectrele atomice; v. vol. I) expulzării unui electron din moleculă.

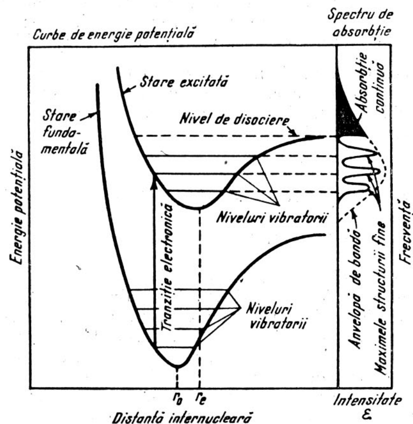


Fig. 33. Curbe de energie potențială (schematizate) pentru starea fundamentală și starea excitată electronic a unei molecule biatomice.

La temperatura camerei moleculele poliatomice se găsesc în starea electronică fundamentală, dar, din cauza agitației termice, nu numai în nivelul vibratoriu cel mai jos al acesteia. Atît starea fundamentală cît și starea excitată pot fi reprezentate prin curbe de energie potențială, care înfățișează în modul cunoscut (vol. I) energia unei legături între doi atomi dintr-o moleculă, în funcție de distanța interatomică. În figura 33 sînt reprezentate două astfel de curbe de energie potențială, una dintre ele corespunzînd stării electronice fundamentale, cealaltă unei stări excitate. Se observă că distanța interatomică este (de obicei) mai mare în starea excitată decît în starea fundamentală (punctul minimum al curbei stării excitate este deplasat spre dreapta în raport cu al stării fundamentale). Pot avea loc tranziții electronice de la fiecare nivel vibratoriu al stării fundamentale la diferite niveluri de vibrație ale stării excitate (în fig. 33 este reprezentată o singură astfel de tranziție). Din cauza aceasta, spectrul de absorbție este compus uneori din grupe de benzi înguste (structură fină). Alte ori maximele acestor benzi sînt prea apropiate așa că nu pot fi separate, ci se contopesc într-o bandă mai lată (anvelopă

de bandă). Spectrele anumitor sisteme cromofore (de ex. sisteme polienice mai lungi) prezintă structură fină la temperatură joasă (—195°), dar aceasta este înlocuită prin benzi mai late la temperatura camerei. Structura fină este datorită faptului că anumite mişcări vibraţionale şi torsionale ale legăturilor sînt oprite sau „îngheţate" la temperatură joasă, aşa că apar în spectru relativ puţine benzi. La temperatură mai ridicată numărul mare de benzi apropiate împiedică separarea lor; se măsoară numai anvelope de benzi. Alţi cromofori prezintă structură fină în fază gazoasă şi în dizolvanţi nepolari, dar ea dispare dacă spectrul este măsurat în dizolvanţi polari, care solvatează mai puternic grupele absorbante şi împiedică sau modifică anumite vibraţii.

Reguli de selecţie. Poziţiile benzilor de absorbţie sînt determinate de *energiile tranziţiilor* electronice. Intensităţile absorbţiilor depind însă de *probabilitatea* ca o tranziţie să se producă, adică de probabilitatea ca o moleculă, făcînd parte dintr-o populaţie de foarte multe molecule expuse fluxului luminos, să absoarbă o cuantă de energie, excitîndu-se electronic. Conform unei teorii semiempirice, coeficientul de extincţie poate fi redat de expresia:

$$\varepsilon = kPa$$

în care k este o constantă de ordinul 10^{20}, P este probabilitatea, iar a este aria secţiunei eficace a cromoforului. Admiţînd că probabilitatea unei tranziţii electronice este egală cu unitatea, rezultă din expresia de mai sus că extincţia maximă posibilă, ε_{max}, pentru o moleculă organică de dimensiuni mijlocii ($a \cong 10\,Å^2 = 10^{-15}\,cm^2$), va fi 10^5. În concordanţă cu aceste consideraţii, cei mai mari coeficienţi de extincţie observaţi experimental, în soluţie, sînt de ordinul 10^4—10^5 (adică $P = 0{,}1-1$). Asemenea tranziţii electronice sînt numite *tranziţii permise*. Se numesc *tranziţii interzise* cele corespunzînd unei probabilităţi $P = 0{,}01$ sau mai mici şi dînd deci naştere unor absorbţii cu coeficienţi de extincţie mai mici decît 10^3 (v. mai departe).

La rîndul ei, probabilitatea tranziţiei este proporţională cu patratul *momentului de tranziţie*. Această mărime este o măsură a variaţiei distribuţiei sarcinii electronice, la trecerea de la starea fundamentală la starea excitată. Sînt „permise" numai tranziţii între stări electronice cu grade de simetrie ale distribuţiei sarcinii electronice diferite. O tranziţie între stări avînd acelaşi grad de simetrie al distribuţiei electronilor este „interzisă"; în cazul acesta momentul de tranziţie ar fi egal cu zero. Pot interveni însă unele tulburări în distribuţia simetrică a sarcinii, datorite mişcărilor vibratorii din moleculă. În asemenea cazuri au loc şi tranziţii „interzise", dar cum probabilitatea acestora este mică, intensităţile benzilor respective sînt slabe. Aşa-numitele *reguli de selecţie* statuează condiţiile în care momentul de tranziţie este diferit de zero.

Pentru absorbţia de la marginea de lungime de undă mare a spectrului benzenului (banda B, v. p. 540), starea fundamentală şi cea excitată electronic au aceeaşi simetrie a repartiţiei sarcinilor electronice. Momentul de tranziţie este deci zero; tranziţia este interzisă. Interzicerea poate fi ocolită numai datorită producerii, în unele legături din moleculă, a unor vibraţii care tulbură simetria repartiţiei sarcinilor. Intensitatea absorbţiei în această regiune a spectrului (în jur de 250 mμ) rămîne însă joasă (ε circa 10^2) (v. p. 541).

Sînt de asemenea „interzise" tranziţii între stări de multiplicitate diferită, de exemplu între stări corespunzînd la doi electroni cu spini opuşi cuplaţi (stări singlet), cum sînt electronii legăturilor covalente, şi stări cu doi electroni cu spini paraleli necuplaţi (stări triplet; despre modul cum iau naştere acestea din urmă, v. vol. I).

Atît energia diferitelor stări electronice ale moleculei cît şi momentele de tranziţie pot fi calculate dacă sînt cunoscute funcţiile de undă ψ ale stărilor fundamentale şi ale stărilor excitate. Deşi aceste funcţii de undă nu pot fi calculate decît pentru moleculele organice cele mai simple, ele pot fi evaluate aproximativ şi pentru molecule mai complicate, prin anumite calcule simplificatoare. În acest caz se poate deci prevedea poziţia benzii de absorbţie în spectru şi evalua intensitatea acesteia.

Spectroscopia empirică în ultraviolet. Independent de încercările de a interpreta spectrele electronice prin aplicarea principiilor fizicii teoretice, se foloseşte adesea o metodă empirică, bazată pe compararea spectrelor unor serii mari de substanţe înrudite structural, pe observarea variaţiilor ce se produc în spectre la modificarea structurii substanţelor, la introducerea de substituenţi noi, la schimbarea dizolvantului etc. S-a ajuns astfel să se poată atribui diferitele benzi din spectre, anumitor grupe de atomi din molecule sau anumitor tipuri de tranziţii electronice. Această metodă este de mare utilitate practică în lucrări analitice sau de stabiliri de structură.

Absorbţia luminii în cromoforii simpli. *Hidrocarburile saturate* absorb la lungimi de undă sub 180 mμ şi sînt prin urmare transparente la lungimi de undă mai mari. Singurele tranziţii electronice posibile în hidrocarburile saturate sînt tranziţiile $\sigma \rightarrow \sigma^*$, care necesită energii foarte mari. Banda de absorbţie cea mai avansată a metanului este situată la circa 125 mμ. Etanul şi celelalte hidrocarburi saturate încep să absoarbă la lungimi de undă puţin mai mari (140 mμ), ceea ce arată că electronii legăturilor C—C se excită mai uşor decît electronii legăturilor C—H. Ciclopropanul absoarbe la lungimi de undă mult mai mari (~ 190 mμ) decît celelalte hidrocarburi saturate, fapt care se datoreşte structurii sale electronice speciale (despre caracterul „nesaturat" al ciclopropanului, v. vol. I).

Compuşii saturaţi cu heteroatomi, O, N, S, halogeni etc., cum sînt halogenurile de alchil, alcoolii şi aminele simple, pot prezenta, în afară de tranziţii similare celor observate la hidrocarburile saturate şi tranziţii $n \rightarrow \sigma^*$. Benzile de absorbţie corespunzătoare acestor tranziţii apar la lungimi de undă mai mari, comparativ cu benzile din spectrele hidrocarburilor saturate, datorită faptului că electronii neparticipanţi sînt mai slab legaţi (mai uşor excitabili) decît electronii legăturilor σ. Banda de absorbţie datorită tranziţiei $n \rightarrow \sigma^*$ se situează la o lungime de undă cu atît mai mare cu cît heteroatomul este mai puţin electronegativ, aşa cum reiese din exemplele de mai jos:

CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I
173 mμ	202 mμ	258 mμ
CH_3OH	CH_3NH_2	$C_6H_{13}SH$
183 mμ	213 mμ	224 mμ

Compuşii nesaturaţi conţinînd duble legături C=C, C=O, N=N, N=O etc. absorb, în general, la lungimi de undă mai mari decît cei în care aceiaşi atomi sînt legaţi numai prin legături σ. Absorbţia luminii se datoreşte, în acest caz, electronilor π şi are loc prin tranziţii $\pi \rightarrow \pi^*$, dar uneori sînt importante şi tranziţiile $n \rightarrow \pi^*$.

Legătura dublă C=C izolată este cel mai slab dintre cromoforii enumeraţi mai sus. În spectrul etenei apar două benzi, prima, foarte intensă la 165 mμ şi a doua, puţin intensă, la 200 mμ. Ambele benzi se datoresc unor tranziţii $\pi \rightarrow \pi^*$, dar numai banda de la 165 mμ este provocată de o tranziţie permisă.

Omologii etenei, adică alchenele care conţin grupe alchil legate de atomii de carbon ai dublei legături, absorb la lungimi de undă puţin mai mari decît

etena. Prin efectul lor inductiv, respingător de electroni (și prin efectul de hiperconjugare), grupele alchil măresc densitatea și deci excitabilitatea electronilor π ai dublei legături.

Grupele nesaturate C=O, C=N, C=S, N=O etc., avînd structuri asemănătoare cu a grupei C=C, dau naștere unor spectre înrudite cu al acesteia. Aldehidele și cetonele prezintă o bandă de intensitate mare în aceeași regiune, 190—200 mμ, ca etena (tranziție $\pi \rightarrow \pi^*$) și o alta de intensitate joasă (mult studiată din motive de facilitate tehnică) în regiunea 270—300 mμ (tranziție $n \rightarrow \pi^*$) (λ_{max} 293 mμ la acetaldehidă și 277 mμ la acetonă; ε_{max} 10—20) (v. spectrul acetonei fig. 37, p. 540).

Dizolvanții deplasează cele două benzi ale grupei carbonil, în sens opus. La trecerea de la dizolvanți nepolari la dizolvanți polari (de ex. în seria: hexan, cloroform, etanol, apă) banda de lungime de undă mică este deplasată batocrom, iar banda de lungime de undă mare hipsocrom (solvatocromie pozitivă, respectiv negativă). Rezultă de aici că cele două benzi se datoresc unor tranziții electronice de tip diferit, așa cum s-a arătat mai sus.

Grupele cromofore conținînd atomi de azot, cum sînt grupele N=O și N=N, prezintă, ca și grupele C=O, benzi de absorbție intense la lungime de undă mică (puțin studiate) și benzi de intensitate mică, la lungimi de undă mai mari. Ambele tipuri de benzi sînt situate la lungimi de undă mai mari decît benzile corespunzătoare ale carbonilului, din cauza electronegativității mai reduse a azotului în comparație cu oxigenul. (Azotul reține mai slab decît oxigenul electronii săi p și π, care sînt deci excitați de cuante de energie mai mică.) Banda de lungime de undă mare a azometanului este situată la limita vizibilului (λ_{max} 347 mμ; ε_{max} scăzut), iar aceea a 2-nitrozoizobutanului apare în vizibil (λ_{max} 665 mμ; ε_{max} 20). De asemenea apar benzi de absorbție slabe, datorite unor tranziții $n \rightarrow \pi^*$ la nitro-derivații alifatici (λ_{max} 275—280 mμ) și la esterii alcoolilor alifatici cu acid azotos ($\lambda_{max} \sim$ 355 mμ) și acid azotic ($\lambda_{max} \sim$ 270 mμ).

Grupa carboxil este un cromofor mult mai slab decît grupa carbonil. În spectrele acizilor și ai derivaților lor funcționali, în ultravioletul apropiat apare doar o bandă de intensitate mică datorită tranziției $n \rightarrow \pi^*$, care este însă mult deplasată hipsocrom, față de banda corespunzătoare din spectrul aldehidelor și cetonelor, după cum se vede din următoarele date:

	$CH_3-C(=O)-OH$	$C_{15}H_{31}-C(=O)-OH$	$CH_3-C(=O)-OC_2H_5$	$CH_3-C(=O)-Cl$
λ_{max}	204	210	204	235
ε_{max}	41	46	60	53

La acetamidă, banda este deplasată sub 200 mμ. Efectul acesta hipsocrom puternic este datorit conjugării specifice a acestor grupe (vol. I), care are ca urmare creșterea nivelului energetic al orbitalului de antilegătură π^* (și al orbitalului π). În schimb, nivelul orbitalului de nelegătură nu este afectat prea mult și, din această cauză, energia necesară tranziției $n \rightarrow \pi^*$ (v. fig. 34) este mai mare decît cea corespunzătoare grupei carbonil (efect hipsocrom).

Tranziţia electronică $\pi \rightarrow \pi^*$, în dubla legătură C=C, se datorește, conform teoriei orbitalilor moleculari, trecerii unui electron π într-un orbital superior π^* de antilegătură, avînd un plan nodal suplimentar situat între cei doi atomi de carbon. În teoria rezonanţei, fenomenul acesta se explică prin redistribuirea electronilor la trecerea de la starea fundamentală la starea excitată. În starea fundamentală, distribuţia electronilor corespunde într-o mai mare măsură structurii limită I, în timp ce în starea excitată structura II joacă un rol mai mare.

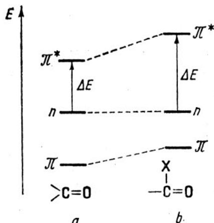
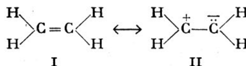


Fig. 34. Tranziţii electronice în: *a*. compuşi carbonilici; *b*. derivaţi funcţionali ai acizilor carboxilici (X = OH, OR, Cl, NR_2 etc.).



Calculul mecanic-cuantic arată că în starea excitată cele două jumătăţi ale moleculei sînt rotite cu 90° una faţă de alta, în timp ce în starea fundamentală, după cum se ştie, toţi atomii moleculei etenei sînt coplanari. Înlocuirea atomilor de hidrogen din etenă cu grupe metil stabilizează dubla legătură (v. vol. I), dar sîntem obligaţi să admitem că această înlocuire stabilizează mai mult starea excitată decît starea fundamentală, adică coboară mai mult nivelul energetic al stării excitate decît al stării fundamentale. Prin aceasta diferenţa dintre nivelurile de energie ale celor două stări (energia de tranziţie) se micşorează şi deci lungimea de undă a benzii creşte. Devierea de la coplanaritate în starea excitată explică cunoscuta conversie a izomerilor *cis-trans*, sub acţiunea luminii.

În mod similar este interpretată tranziţia $\pi \rightarrow \pi^*$ în grupa C=O, care produce banda de intensitate mare de la 190—200 mμ. Unul din cei doi electroni π ce ocupă orbitalul *a* trece în orbitalul de antilegătură *b* (fig. 35). Planul nodal al orbitalului *a* coincide cu planul atomilor H, H, C şi O; orbitalul *b* are un al doilea plan nodal între atomii C şi O. Banda de la 280—290 mμ, de intensitate mică, se datorește tranziţiei unui electron dintr-unul din orbitalii *p* (*c,c* sau *d,d*) în orbitalul *b* (tranziţie $n \rightarrow \pi^*$).

Solvatocromia pozitivă a tranziţiilor $\pi \rightarrow \pi^*$, ale cromoforilor etenici şi carbonilici, semnalată mai sus, se explică prin aceea că starea excitată este mai polară decît starea fundamentală şi este deci stabilizată mai tare decît aceasta de dizolvanţii polari, cu moleculele cărora suferă interacţiuni dipol-dipol sau formează legături de hidrogen. Solvatocromia negativă a benzii de lungime de undă mare (tranziţia $n \rightarrow \pi^*$) a carbonilului dovedește dimpotrivă că starea fundamentală este stabilizată mai tare decît starea excitată, prin interacţiuni cu moleculele dizolvantului. De aceea, în acest caz, excitarea tranziţiei necesită o energie mai mare în dizolvanţii polari decît în cei nepolari. Diferenţele de energie determinate pe această cale, la schimbarea dizolvantului, corespund cu ceea ce ştim, prin alte metode, despre energiile legăturilor de hidrogen sau atracţiilor dipol-dipol.

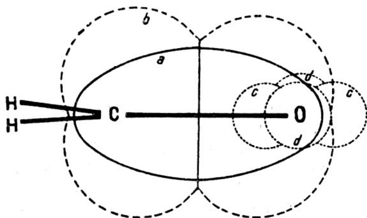


Fig. 35. Orbitalii grupei carbonil în CH_2O. Liniile groase indică orbitalii σ; *a* este orbitalul π de legătură ocupat de doi electroni în starea fundamentală; *b* este orbitalul π de antilegătură, neocupat în starea fundamentală; *c,c* și *d,d* sînt cei doi orbitali de nelegătură (orbitali *p*) ocupaţi fiecare de cîte o pereche de electroni neparticipanţi în starea fundamentală.

Absorbţia luminii în cromoforii conjugaţi. 1. Două grupe cromofore C=C, C=O etc., conţinute în aceeaşi moleculă dar neconjugate (izolate), provoacă o absorbţie la aceeaşi lungime de undă ca una singură; coeficientul molar de extincţie este însă aproximativ dublat faţă de al etenei, după cum se poate vedea la dialil (tabela 21). Cauciucul, deşi conţine în moleculă un număr mare de duble legături C=C, absoarbe aproximativ la aceeaşi lungime de undă ca etena.

Tabela 21

Absorbţia a doi cromofori izolaţi

Sistemul cromofor	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	Dizolvantul
C=C—C—C—C=C	Dialil	185	20 000	Vapori
C=C—C—C—C=O	Alilacetonă	278	30	Etanol
HOOC—C—C—COOH	Acid succinic	204	100	Apă

2. Două sau mai multe grupe C=C *conjugate* îşi pierd însă individualitatea, dînd naştere unui spectru de absorbţie unitar. Spectrul este cu atît mai deplasat spre roşu şi cu atît mai intens, cu cît conjugarea îmbrăţişează mai multe duble legături. Butadiena are o bandă de absorbţie la 217 mμ, deplasată deci spre roşu cu circa 50 mμ faţă de etenă; intensitatea acestei benzi (ε_{max} 21 000) este aproximativ dublă ca a etenei. Hexatriena are o bandă la λ_{max} 258 mμ, deplasată spre roşu cu 40 mμ faţă de butadienă, iar intensitatea absorbţiei este, şi în acest caz, considerabil mărită. Caracteristicile spectrelor de absorbţie ale cîtorva poliene sînt redate în tabela 22.

După cum se vede din tabela 22, la tetraenă şi la polienele mai lungi benzile de absorbţie avansează pînă în regiunea vizibilă a spectrului, aşa că aceste substanţe apar colorate. Intensităţile benzilor de asemenea cresc considerabil cu numărul dublelor legături conjugate.

Tabela 22

Absorbţia în sisteme cu doi sau mai mulţi cromofori conjugaţi

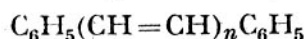
n	Sistemul cromofor	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	Culoare
2	C=C−C=C	Butadienă	217	21 000	incolor
3	C=C−C=C−C=C	Hexatrienă	258	35 000	incolor
4	$(C=C)_4$	Decatetraenă	310	42 000	slab galben
5	$(C=C)_5$	Vitamina A[1]	328	51 000	slab galben
6	$(C=C)_6$	Tetradecahexaenă	360	70 000	galben
8	$(C=C)_8$	Dihidro-β-carotină[1]	420	36 000	portocaliu
10	$(C=C)_{10}$	α-Carotină[1]	445	145 000	portocaliu
11	$(C=C)_{11}$	β-Carotină[1]	450	140 000	portocaliu
11	$(C=C)_{11}$	Licopină[1]	472	170 000	roşu
15	$(C=C)_{15}$	Dehidrolicopină[1]	528	>150 000	violet

[1] v. structurile acestor compuşi în cap „Carotinoide".

Prelungirea sistemului cromofor polienic cu o grupă C=C nu deplasează banda de absorbție spre roșu cu o valoare constantă, ci avansarea benzii este cu atît mai mică cu cît sistemul polienic este mai lung. Din tabela 23 se vede că, în seria vinilogă a difenil-polienelor, prelungirea catenei cu o dublă legătură produce o deplasare spre roșu ($\Delta\lambda$) cu atît mai mică cu cît n este mai mare. Se vorbește de o deplasare „convergentă" a benzii de absorbție în seria polienelor (v. o comportare diferită la altă serie vinilogă, p. 549).

Tabela 23

Spectrele de absorbție ale difenil-polienelor,


$C_6H_5(CH=CH)_nC_6H_5$

n =	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	$\Delta\lambda$
1	Stilben (*trans*)	306	24 000	28
2	Difenil-butadienă	334	40 000	24
3	Difenil-hexatrienă	358	75 000	26
4	Difenil-octatetraenă	384	86 000	19
5	Difenil-decapentaenă	403	94 000	17
6	Difenil-dodecahexaenă	420	113 000	15
7	Difenil-tetradecaheptaenă	435	135 000	

3. Sistemele cromofore conjugate absorb la lungimi de undă mai mari decît sistemele conținînd aceiași cromofori izolați. Aceasta dovedește că, în sistemele conjugate, starea excitată este stabilizată mai puternic decît starea fundamentală; diferența de energie din cele două stări, adică energia tranziției electronului, devine cu atît mai mică cu cît sistemul electronic este mai lung.

Conform calculelor mecanicii cuantice, orbitalii moleculari ai unui sistem polienic sînt cu atît mai puțin distanțați cu cît sistemul conjugat este mai lung. În figura 36 sînt reprezentați orbitalii moleculari ai etenei, butadienei și hexatrienei. În starea fundamentală sînt ocupați, cu numărul corespunzător de electroni, orbitalii cei mai stabili (cei mai săraci în energie). Linia punctată desparte orbitalii de legătură (în partea de jos) de cei de antilegătură

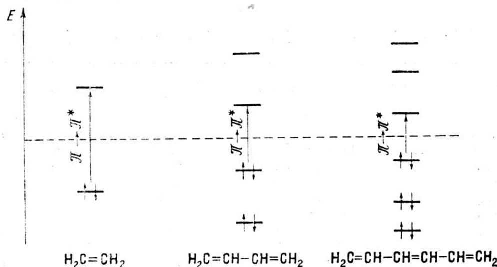
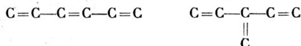


Fig. 36. Orbitali moleculari în etenă, butadienă, hexatrienă, în starea fundamentală. Energia tranziției electronice descrește cu lungimea sistemului polienic.

(de deasupra) și reprezintă aproximativ nivelul energetic al electronilor din orbitali p ai atomilor de carbon sp^2 necombinați.

Tranziția $\pi \rightarrow \pi^*$ în polienele conjugate se datorește trecerii unui electron din orbitalul de legătură cel mai înalt ocupat, în orbitalul de antilegătură cu energia cea mai joasă (neocupat în starea fundamentală). Așa cum se observă din figură, diferența de energie dintre acești orbitali este cu atît mai redusă cu cît sistemul conjugat este mai extins, ceea ce oferă explicația teoretică pentru deplasarea batocromă a benzii de absorbție corespunzătoare tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$ în seria omoloagă a polienelor.

4. Absorbția luminii în sistemele conjugate depinde și de forma acestora. Sistemele cu conjugare liniară absorb la lungimi de undă mai mari decît acelea cu conjugare „încrucișată". Ramificarea are efectul unei întreruperi a sistemului conjugat:



O excepție la această regulă se observă la fulvenă, care absoarbe la lungimi de undă mai mari (în vizibil) decît de exemplu benzenul izomer cu ea. Explicația rezidă, pe de o parte în faptul că benzenul, cu un sistem electronic deosebit de stabil, absoarbe la lungimi de undă excepțional de joase, pe de alta, în polaritatea mare a moleculei de fulvenă, în care densitatea de electroni mărită din inel determină un moment electric mare al moleculei (v. vol. I).

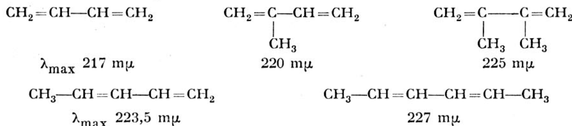
5. Poziția și intensitatea benzii de absorbție în sisteme conjugate depinde și de conformația catenei. Astfel, 1,3-ciclohexadiena, în care sistemul cromofor este obligat să adopte o conformație *s-cis*, absoarbe la lungime de undă considerabil mai mare, dar cu coeficient de extincție mult mai mic decît butadiena (*s-trans*):



6. Atunci cînd, din cauze sterice, legăturile duble nu pot adopta o poziție coplanară efectul de conjugare dispare și dublele legături absorb independent. Un exemplu este ciclooctatetraena al cărui spectru nu prezintă în regiunea de peste 200 mμ nici un maxim, ci numai o absorbție uniformă și slabă. După cum se știe, nici din punct de vedere chimic dublele legături din ciclooctatetraenă nu prezintă efectele normale de conjugare, ci se influențează reciproc transanular. (Alte exemple de efecte ale diminuării conjugării prin impiedicare sterică asupra spectrului ultraviolet vor fi discutate mai departe, v. p. 545).

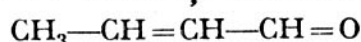
În alene, $R_2C=C=CR_2$, efectul de conjugare este anulat sau mult diminuat prin faptul că planurile orbitalilor π sînt perpendiculare și de aceea nu se influențează decît puțin. Spectrele alenelor seamănă cu ale monoalchenelor substituite.

7. Introducerea de grupe alchil la sistemul cromofor polienic produce o închidere a culorii, întocmai ca la alchenele simple și din aceleași cauze:



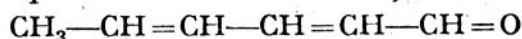
Sisteme cromofore conjugate cu cromofori diferiți. Conjugarea unei duble legături C=C cu o grupă carbonil C=O produce o deplasare a ambelor benzi ale carbonilului spre vizibil. Banda de absorbție principală (tranziția $\pi \rightarrow \pi^*$) suferă o deplasare de aproximativ aceeași amploare ca la conjugarea a doi cromofori C=C. Astfel spectrele aldehidei crotonice și aldehidei sorbice

prezintă cîte o bandă la lungime de undă mică cu aproximativ aceleași lungimi de undă și de aceleași intensități ca în spectrele butadienei și hexatrienei.



λ_{max} 217; 321 mμ

ε_{max} 21 000; 20



λ_{max} 263; circa 330 mμ

ε_{max} 27 000; —

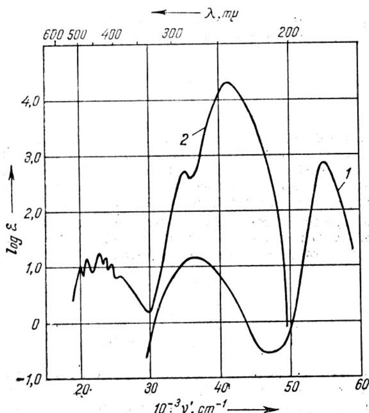


Fig. 37. Spectre de absorbție ale unor compuși cu cromofor carbonil: *1* — Acetonă; *2* — *p*-Benzochinonă.

Pe de altă parte și benzile de lungime de undă mare și intensitate joasă ale grupei carbonil (tranziții $n \to \pi^*$) sînt deplasate spre roșu (v. cifrele de mai sus). Ca și banda analoagă din spectrele aldehidelor și cetonelor alifatice, această bandă suferă solvatocromie negativă sub influența dizolvanților polari. La conjugare cu legături C=C, banda de lungime de undă mare a grupei carbonil este deplasată spre roșu mai puțin decît banda de lungime de undă mică, așa că cele două benzi se acoperă în sisteme conjugate mai lungi.

Alte grupe cromofore simple, COOH, NO_2 etc. dau naștere, de asemenea, la deplasări batocrome ale benzilor de absorbție, cînd sînt conjugate cu grupe C=C.

p-Benzochinona, care conține patru grupe cromofore conjugate într-un sistem încrucișat, prezintă trei benzi de absorbție: o bandă de intensitate mare, la 245 mμ și ε_{max} 25 000, o bandă de intensitate medie, la 285 mμ și ε_{max} 500 și o bandă de intensitate joasă, cu structură fină, în vizibil, la 435 mμ și ε_{max} 20 (v. fig. 37). Primele două se datoresc unor tranziții $\pi \to \pi^*$; ultima este produsă de o tranziție $n \to \pi^*$ a unui electron neparticipant al grupei carbonil.

Tabela 24

Spectre de absorbție ale unor hidrocarburi aromatice

	Benzi E_1		Benzi E_2		Benzi B	
	λ_{max} mμ	ε_{max}	λ_{max} mμ	ε_{max}	λ_{max} mμ	ε_{max}
Benzen	180	46 000	203,5	4 500	256	220
Naftalină	220	110 000	285	5 600	313	300
Antracen	256	160 000	384	6 300		
Tetracen	272	180 000	480	11 000		
Pentacen	310	300 000	580	12 500		

Absorbţia luminii în compuşii aromatici. Spectrele în ultraviolet ale compuşilor aromatici sînt mult deosebite de ale polienelor, ceea ce se explică prin conjugarea specială, caracteristică, a acestor compuşi.

1. Spectrul benzenului în ultraviolet cuprinde trei sisteme distincte de benzi, deosebite prin intensităţile şi formele lor (v. tabela 24 şi fig. 38; din ultima lipseşte banda E_1 a benzenului).

Banda B a benzenului este datorită unei tranziţii interzise a unui electron dintr-unul din cei doi orbitali superiori de energie egală ai stării fundamentale, într-unul din orbitalii de antilegătură, imediat superiori, vacanţi. În starea excitată, molecula îşi păstrează forma de hexagon regulat, cu distanţele interatomice C—C mărite de la 1,39 Å la 1,43 Å. Cum o tranziţie între două stări electronice cu aceeaşi simetrie este interzisă, fiindcă nu este modificat momentul electric, tranziţiile de acest fel nu au loc decît în moleculele în care, simultan cu tranziţia electronică, are loc şi excitaţia vibratorie a unei legături C—H, prin care simetria hexagonală a inelului este tulburată. Aceasta explică intensitatea (probabilitatea) mică a absorbţiei benzilor B.

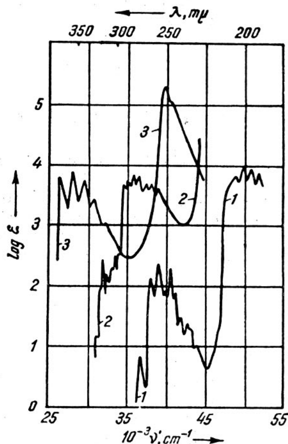


Fig. 38. Spectre de absorbţie ale unor hidrocarburi aromatice: *1* — Benzen; *2* — Naftalină; *3* — Antracen.

Banda următoare a benzenului (E_2), de la circa 200 mμ, se datoreşte de asemenea unei tranziţii interzise din motive de simetrie. Această bandă posedă, ca şi banda B, structură fină. Intensitatea ei relativ mare se datoreşte unei suprapuneri parţiale cu banda vecină E_1, de intensitate mare, de la 180 mμ.

Banda E_1 este singura bandă a benzenului produsă de o tranziţie permisă $\pi\rightarrow\pi^*$, comparabilă cu aceea a polienelor. Ea este în parte acoperită spre lungimile de undă mici de benzi Rydberg ($N\rightarrow R$).

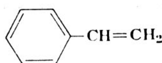
2. *Spectrele hidrocarburilor aromatice cu inele condensate* seamănă mult cu al benzenului, apar însă deplasate înspre lungimi de undă mai mari (v. fig. 38). În spectrul naftalinei se recunoaşte banda B deplasată batocrom cu circa 60 mμ şi banda E_2 deplasată cu 80 mμ faţă de benzile corespunzătoare ale benzenului. Spectrul fenantrenului are aceeaşi alură cu al naftalinei, fiind însă şi mai mult deplasat spre lungimile de undă mari.

Spectrul antracenului diferă de al benzenului, naftalinei şi fenantrenului prin lipsa (aparentă) a benzii B, care este acoperită de banda E_2 mult deplasată spre lungimi de undă mari. Spectrele tetracenului şi pentacenului sînt de acelaşi tip cu al antracenului, dar sînt considerabil deplasate bato-

crom, benzile E_2 ajungînd pînă în vizibil. Aceasta explică culoarea acestor hidrocarburi.

După cum se vede din tabela 24, intensitățile benzilor B și E_2 sînt mici, în concordanță cu caracterul interzis al tranzițiilor respective și ele cresc încet în seria benzen-naftalină-antracen-tetracen; dimpotrivă benzile E_1, permise, mult mai intense, cresc considerabil o dată cu extinderea sistemului conjugat.

3. *Conjugarea cromoforului benzenic cu cromoforul* C=C duce la apariția unei benzi noi intense, la lungime de undă mare, datorită lungirii sistemului conjugat absorbant:



Stiren: λ_{max} 244; ε_{max} 12 000



Stilben (*trans*): λ_{max} 295; ε_{max} 27 000

Prin *conjugarea a doi cromofori benzenici*, cum este cazul la bifenil, apare în spectru o bandă la 251,5 mμ, cu ε_{max} 18 000, așa-numita bandă de conjugare bifenilică (probabil o bandă E_2 deplasată, în timp ce banda B este acoperită). Această bandă este datorită lungirii sistemului conjugat al bifenilului, respectiv contribuției la starea excitată a unor structuri plane cu o legătură dublă între nuclee și sarcini despărțite:



În *p-multifenili* acest efect de conjugare este încă și mai pronunțat, crescînd cu numărul nucleelor aromatice. În *m-multifenili*, unde o conjugare chinoidă de tipul formulat mai sus nu este posibilă, λ_{max} nu variază cu numărul nucleelor aromatice din moleculă, în timp ce intensitatea absorbției crește considerabil (tabela 25).

Tabela 25

Spectrele de absorbție ale multifenililor

para-Multifenili			*meta*-Multifenili		
	λ_{max} mμ	ε_{max}		λ_{max} mμ	ε_{max}
Bifenil	251,5	18 300	Bifenil	251,5	18 300
Terfenil	280	25 000	Terfenil	251,5	44 000
Quaterfenil	300	39 000	Novifenil	253	184 000
Quinquifenil	310	62 500	Dodecifenil	253	233 000
Sexifenil	317,5	>56 000	Sedecifenil	255	320 000

Influența substituenților asupra cromoforilor. Substituenții ce acționează numai prin efectul lor inductiv, ca grupele alchil, produc numai un efect slab batocrom (v. mai sus, influența grupelor metil asupra absorbției butadienei).

Influență mult mai puternică asupra absorbției luminii au substituenții ce produc deplasări de electroni prin efecte $-E$ sau $+E$ (v. p. 35).

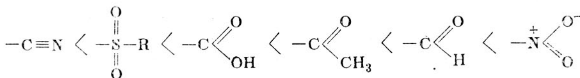
1. *Substituenți cu efecte de conjugare* $-E$. S-a arătat mai sus că prin conjugarea unei grupe C=O cu o dublă legătură C=C se produce o deplasare considerabilă a benzilor de absorbție spre lungimi de undă mari. Efecte similare se observă de asemenea la conjugarea grupei CO și a altor grupe nesaturate cu nucleele aromatice (comparați cu benzile benzenului din tab. 24):

$C_6H_5—CH=O$	$C_6H_5—N(\rightarrow O)=O$
Benzaldehidă:	**Nitrobenzen:**
λ_{max} 248; ε_{max} 12 700	λ_{max} 252; ε_{max} 10 000
λ_{max} 280; ε_{max} 1 400	λ_{max} 330; ε_{max} 130

Benzile de intensitate mare din regiunea 250 mμ ale acestor compuși sînt probabil benzi E_2 de benzen deplasate. Benzile de lungime de undă mare și intensitate joasă sînt datorite unor tranziții $n \rightarrow \pi^*$ ale electronilor neparticipanți de la oxigen, ai grupelor CO și NO_2.

Deplasarea și intensificarea benzilor de absorbție prin substituenți cu efect $-E$ se datorește deplasării electronilor π ai sistemului polienic sau aromatic înspre substituent (extinderea sistemului cromofor).

Activitatea batocromă a cîtorva substituenți cu efect $-E$ crește în ordinea următoare:



Acțiunea cea mai slabă o are grupa CN, din cauza efectului de conjugare slab al triplei legături. Remarcabil este faptul că și grupa SO_2 are un slab efect batocrom. S-a dedus de aici că, în această grupă, legăturile dintre sulf și oxigen nu sînt simple legături coordinative S→O, ci au și un slab caracter de duble legături între un orbital π al oxigenului și un orbital *d* al sulfului (așa cum s-a formulat mai sus).

2. *Substituenți cu efecte de conjugare* $+E$. Substituenții cu un heteroatom legat de un cromofor etenic sau aromatic determină o deplasare batocromă a benzilor acestuia, deoarece acești substituenți se conjugă prin intermediul electronilor lor neparticipanți cu electronii π ai cromoforului (conjugare p-π). Activitatea batocromă a substituentului este cu atît mai puternică cu cît heteroatomul este mai puțin electronegativ (posedă electroni neparticipanți mai mobili; deci: $Cl < O < S < N$).

Se poate vedea din tabela 26 că atomii foarte electronegativi (Cl și O) exercită o acțiune batocromă slabă, în timp ce atomii mai puțin electronegativi (S și N) deplasează considerabil banda de absorbție a cromoforului etenic. Acțiune analoagă exercită substituenții cu efect $+E$ și asupra cromoforului benzenic (v. tabela 27).

Tabela 26

Influența substituenților cu efect $+E$ asupra cromoforului etenic

X =	$CH_2=CH-X$		
	λ_{max} mμ	ε_{max}	$\Delta\lambda$
H	165	15 000	—
Cl	185	10 000	20
OCH_3	190	10 000	25
SCH_3	228	8 000	63
$N(CH_3)_2$	228	10 000	63

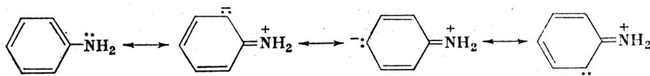
Tabela 27

Influența substituenților cu efect $+E$ asupra cromoforului benzenic

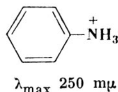
(în apă, cu puțin metanol)

X =	C_6H_5-X					
	Benzi E			Benzi B		
	λ_{max} mμ	ε_{max}	$\Delta\lambda$	λ_{max} mμ	ε_{max}	$\Delta\lambda$
H	203,5	7 400	—	254	204	—
Cl	209,5	7 400	6	263,5	190	9,5
OH	210,5	6 200	7	270	1 450	16
OCH_3	217	6 400	13,5	269	1 480	15
NH_2	230	8 600	26,5	280	1 430	26
$N(CH_3)_2$	251	14 000	47,5	300	2 300	46

Activitatea batocromă a substituenților cu efect $+E$ dovedește că structurile limită cu sarcini despărțite contribuie într-o proporție mult mai mare în starea excitată decît în starea fundamentală, de exemplu:

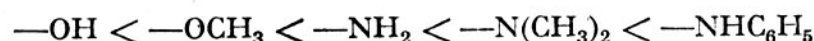


Conjugarea p-π între electronii neparticipanți ai heteroatomului și sistemul benzenic este responsabilă de extinderea sistemului conjugat. Blocarea electronilor neparticipanți de la heteroatom prin formarea unei săruri cu un acid duce la dispariția acțiunii batocrome a substituentului. Astfel ionul de aniliniu (anilină în soluție de acid sulfuric) absoarbe practic la aceeași lungime de undă ca benzenul.



λ_{max} 250 mμ

S-a stabilit, mai ales prin studiul coloranților, că acțiunea batocromă a substituenților cu efect $+E$ crește, așa cum reiese și din cele spuse mai sus, în ordinea următoare:



$$-OH < -OCH_3 < -NH_2 < -N(CH_3)_2 < -NHC_6H_5$$

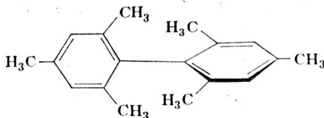
3. Din cele de mai sus rezultă că substituenții dotați cu efecte $-E$ sau $+E$ produc deplasări de electroni (într-un sens sau în celălalt) în sistemul polienic absorbant cu care se conjugă, provocînd o extindere a acestui sistem.

Substituenții cu efect $+E$ corespund *auxocromilor* teoriei clasice (asupra acestora vom reveni la discuția coloranților). Mulți dintre substituenții cu

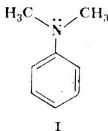
efect $-E$ sînt cromofori tipici. În lumina interpretării de mai sus, noțiunea de auxocrom apare artificială. Singura acțiune a auxocromilor fiind aceea de a se conjuga cu sistemul cromofor, aceste grupe sînt de fapt niște cromofori. (Despre rezultatele împreunării a două grupe cu efect $-E$ și $+E$ în aceeași moleculă, v. mai departe.)

Influențe sterice asupra absorbției luminii. O condiție esențială pentru existența conjugării într-un sistem polienic (sau aromatic) extins este ca acesta să fie plan. Dacă este împiedicată coplanaritatea sistemului, dintr-o cauză sterică oarecare, conjugarea este întreruptă și diferitele porțiuni ale sistemului cromofor absorb lumina independent.

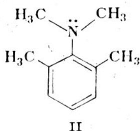
Exemple din care rezultă efectul împiedicării sterice a conjugării asupra spectrului ultraviolet al polienelor au fost menționate anterior (p. 539). În seria aromatică un asemenea caz se întîlnește la derivații bifenilului. S-a arătat mai sus că, banda de absorbție E_2 a benzenului este deplasată în bifenil de la 203,5 mμ la 251,5 mμ, datorită conjugării celor două inele. Introducerea de grupe metil în pozițiile *para* deplasează și mai mult, batocrom, această bandă. Introducerea de grupe metil în pozițiile *orto* are însă un puternic efect hipsocrom: hexametilbifenilul, în care coplanaritatea inelelor este împiedicată (v. vol. I), are un spectru aproape identic cu al mesitilenului.



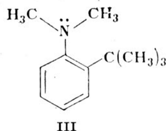
Efecte similare de inhibare a absorbției prin împiedicarea sterică a coplanarității unui sistem aromatic extins au fost observate în multe alte cazuri. Vom mai menționa N-dimetilanilina, care poate fi reprezentată prin structuri limită similare cu cele ale anilinei. Prin introducerea *în orto* a doua grupe metil, ca în II, sau a unei singure grupe *terț*-butil mai voluminoase, ca în III, grupa dimetilamino este deviată din planul nucleului. Drept urmare orbitalul *p* care conține electronii neparticipanți de la azot nu mai poate rămîne perpendicular pe planul inelului aromatic, condiție necesară pentru conjugarea *p*-π, și banda dimetilanilinei dispare, iar spectrele compușilor II și III devin mult asemănătoare cu ale unor trialchil-, respectiv dialchil-benzeni.



I



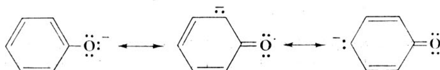
II



III

Cromofori ionici. Este un fapt de mult cunoscut că, prin formare de săruri, mulți compuși își închid și își intensifică mult culoarea (*halocromie*: de la halos = sare și chromos = culoare). Deplasarea benzii de absorbție spre vizibil are loc însă numai atunci cînd, prin formarea sării, sistemul cromofor conjugat se lungește sau, în general, posibilitățile de conjugare cresc.

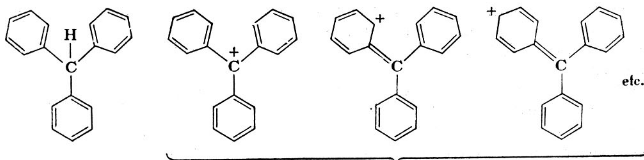
Astfel, în timp ce la transformarea anilinei în sulfat culoarea se deschide, după cum s-a arătat mai sus, la formarea ionului de fenoxid din fenol, banda cu λ_{max} 270 mμ a acestuia se deplasează la 290 mμ. Conjugarea în ionul de fenoxid este mai puternică decît în fenolul neionizat:



Asemenea închideri de culoare la formarea ionilor de fenoxid se cunosc la numeroşi compuşi fenolici, de exemplu la coloranţi hidroxichinonici ca aurina şi alizarina.

Cetonele α,β-nesaturate formează cu acizii tari (HCl, H_2SO_4, $HClO_4$) şi cu acizi Lewis ca $AlCl_3$, $SnCl_4$, $SbCl_5$ etc. compuşi coloraţi galben, roşu, sau chiar mai închis. În aceste cazuri formarea sării produce o creştere a conjugării.

Interes deosebit prezintă ionii trifenilmetilului (vol. I). În spectrul trifenilmetanului, banda cea mai avansată coincide cu aceea a toluenului (λ_{max} 264 mμ); cationul trifenilmetil prezintă însă o bandă de absorbţie de intensitate mare în vizibil:



Trifenilmetanul (tetraedric)

λ_{max} 264 mμ

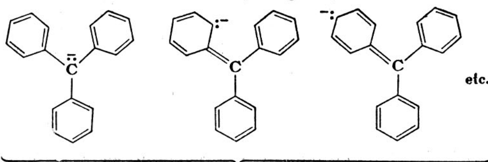
ε_{max} 900

Cationul trifenilmetil (plan)

λ_{max} cca. 450 mμ

ε_{max} cca. 35 000

Anionul trifenilmetil prezintă de asemenea o bandă în vizibil, dar de intensitate mai mică decît cationul (v. fig. 39):



Anionul trifenilmetil (plan)

λ_{max} 282mμ; 480 mμ

ε_{max} 3 800; 5 600

Datorită configurației plane a acestor ioni, iau parte la conjugare toate cele trei inele, fiind posibile cîte zece structuri limită la fiecare din ei. Prin aceasta, conjugarea este mult extinsă în raport cu trifenilmetanul, în care nucleele benzenice sînt izolate prin grupa CH centrală.

În ionii de acest fel, tranziția electronică nu comportă o separare de sarcini, ca de exemplu la cromoforii etenici și carbonilici, ci numai o redistribuire a electronilor la trecerea din starea fundamentală în starea excitată. De aceea tranzițiile electronice în acești cromofori necesită energii mici; absorbția are loc la lungimi de undă mari. Alura neobișnuită a spectrelor ionilor trifenilmetil indică tranziții de un tip special, diferite de acelea din spectrele cromoforilor simpli neionici, și se explică prin extinderea considerabilă a sistemului de duble legături din cromofor, în comparație de ex. cu cromoforul benzenic.

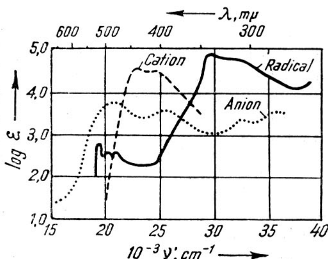
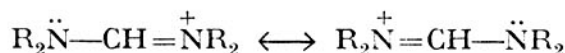


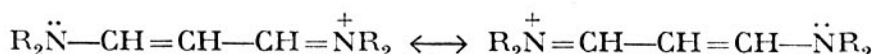
Fig. 39. Spectre de absorbție ale radicalului, cationului și anionului trifenilmetil.

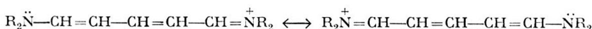
Prin introducere de substituenți în cromoforii ionici culoarea acestora este mult închisă și intensificată. Prin introducere de substituenți cu efect $+E$ în cationi se formează coloranți cu cromofor cationic, iar prin introducere de substituenți cu efect $-E$ în anioni se formează coloranți cu cromofor anionic.

Este interesant de comparat spectrele ionilor trifenilmetil cu spectrul radicalului liber trifenilmetil (fig. 39). Acesta prezintă o bandă în vizibil (512 mμ), a cărei structură fină și intensitate joasă (ε_{max} 635) indică o tranziție interzisă, și o a doua bandă de intensitate mare (ε_{max} 89 000) la 339 mμ care corespunde probabil unei tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ în sistemul nesaturat extins.

Coloranți cu cromofor cationic. 1. *Coloranți azometinici și cianinici.* Cei mai simpli coloranți cu cromofor cationic, *coloranții azometinici*, conțin un sistem cromofor polienic compus dintr-un *număr impar* de grupe metinice, $-CH=$, între doi atomi de azot (W. König, 1926) ($R = CH_3$, alt alchil sau H):


$$R_2\ddot{N}-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-\ddot{N}R_2$$

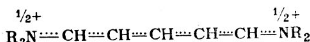

$$R_2\ddot{N}-CH=CH-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-CH=CH-\ddot{N}R_2$$


$$R_2\ddot{N}-CH=CH-CH=CH-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-CH=CH-CH=CH-\ddot{N}R_2$$

Culoarea acestor coloranți este cu atît mai închisă și mai intensă cu cît numărul grupelor CH ale catenei azometinice este mai mare.

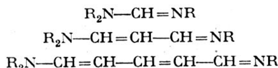
Din cauza structurii lor simetrice, sarcina electrică (sau perechea de electroni neparticipanți) nu este localizată la unul din atomii de azot, ci repartizată uniform între ambii atomi marginali, iar distanțele dintre grupele

CH sînt practic egale. Cele două structuri limită prin care se reprezintă repartiția electronilor în moleculă posedă un număr egal de duble legături (conjugare izovalentă, v. vol. I). O altă formulare adecvată a unui asemenea sistem cromofor este următoarea:



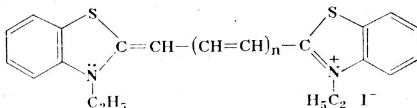
Conjugarea de acest tip, cu delocalizare aproape completă a electronilor π, diferă principial de aceea din sistemele polienice obișnuite în care structurile limită, caracteristice pentru starea excitată, au sarcini despărțite și conțin o dublă legătură mai puțin decît structura neionică reprezentativă a stării fundamentale (conjugare deschisă). Din cauza acestei deosebiri a tipului de conjugare, starea excitată la cromoforii azometinici este mult stabilizată în raport cu starea fundamentală, așa că tranziția electronică necesită o energie mică; absorbția are loc la lungime de undă mare. Pe de altă parte, structura extinsă și plană a cromoforilor azometinici determină un moment de tranziție deosebit de mare în sensul axei longitudinale a ionului; în consecință benzile de absorbție produse de tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ permise sînt foarte intense.

Coloranții azometinici pot fi considerați ca săruri (formate din fixarea unui proton, deci ca acizi conjugați) sau ca derivați alchilați total (săruri cuaternare) ai unor amidine sau ai unor vinilogi de amidine („anhidrobaze"):



Bazicitatea mare a acestor compuși, adică tendința de a fixa un ion H^+ sau R^+ spre a trece în ionii formulați mai sus, se datorește stabilității mult mai mari a ionilor în raport cu anhidrobazele. Ionii au structură simetrică, făcînd posibilă conjugarea izovalentă (v. bazicitatea mare a amidinelor și a guanidinei, vol. I).

Coloranții cianinici derivă din coloranții azometinici prin înlocuirea grupelor alchil de la atomii de azot marginali cu inele heterociclice. Importanță practică au coloranții cianinici din clasa chinolinei (v. acolo). Un alt tip derivă de la benzotiazol:



În figura 40 sînt reprezentate spectrele de absorbție ale seriei de coloranți cianinici cu formula de mai sus, în care termenii diferă prin lungimea catenei azometinice (n = 0, 1, 2 și 3). După cum se vede, lungirea catenei azometinice cu o grupă —CH=CH — produce o deplasare batocromă a benzii de absorbție cu aproximativ 100 mμ și este însoțită de o creștere considerabilă a intensității absorbției.

În această clasă de coloranți, lungimea de undă a maximului benzii de absorbție este aproximativ proporțională cu numărul (n) al dublelor legături (serie neconvergentă):

$$\lambda_{max} = k'n + k''$$

În clasa polienelor simple, lungimea de undă crește mult mai încet cu numărul dublelor legături (v. p. 538); n din formula de mai sus este înlocuit prin $\sqrt{n}$ (serie convergentă).

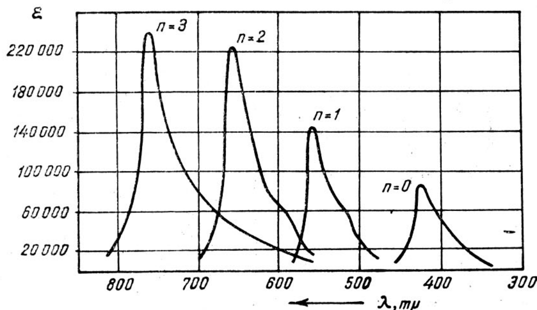
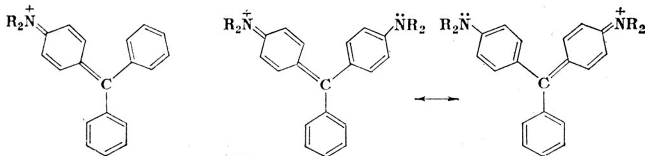


Fig. 40. Spectrele de absorbție ale seriei de coloranți cianinici cu inele benzotiazolice.

2. *Coloranți trifenilmetanici bazici. a.* Spectrul ionului de *dimetil-fucsonimoniu* prezintă o bandă de intensitate slabă în albastru; compusul este de aceea galben. Sistemul cromofor al acestui ion este limitat la inelul chinonic, cu o contribuție conjugativă slabă din partea celor două grupe fenil. Introducerea unei a doua grupe dimetilamino la una din grupele fenil duce la un colorant, *verdele malachit.* Prin aceasta se produce o imensă deplasare a benzii de absorbție celei mai avansate, pînă în roșu, și o creștere considerabilă a intensității absorbției ($R = CH_3$):



Ion de dimetil-fucsonimoniu
λ_{max} 480 mμ; ε_{max} 16 000

Verde malachit
λ_{max} 623 mμ; ε_{max} cca. 45 000
λ_{max} 430 mμ; ε_{max} 13 000

În ionul verdelui malachit devine posibilă o conjugare de același tip ca în azometine. Sistemul cromofor al acestui ion cuprinde tot sistemul de legături π conjugate dintre cei doi atomi de azot și se deosebește deci de acela al ionului de dimetil-fucsonimoniu nu numai prin extinderea sa, dar și prin faptul că perechea de electroni neparticipanți nu este localizată la unul din atomii de azot, ci repartizată uniform între ambii.

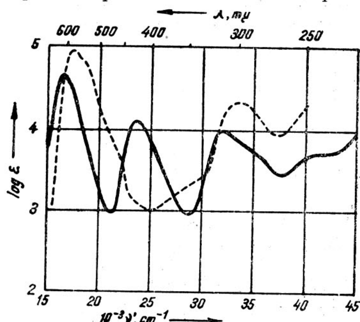
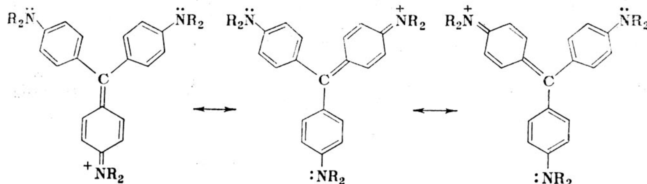


Fig. 41. Spectrele de absorbție ale coloranților verde malachit (—) și cristal violet (---).

b. Introducerea unei grupe dimetilamino la cea de-a treia grupă fenil din verdele malachit duce, după cum se știe, la colorantul *cristal-violet.* Contrar așteptărilor, culoarea acestui compus este mai deschisă decît aceea a verdelui malachit (λ_{max} 590 mμ). Afară de aceasta, în locul celor două benzi din regiunea vizibilă a spectrului verdelui malachit, apare în spectrul cristal-violetului o singură bandă, însă de intensitate sensibil mai mare (ε_{max} circa 100 000) (rezultată din contopirea celor două benzi ale verdelui malachit) (fig. 41).

Deosebiri de același tip ca acelea dintre spectrele verdelui malachit și cel al cristal-violetului se observă și între spectrele coloranților violetul lui Doebner și pararozanilina.

Deplasarea hipsocromă produsă de introducerea celei de-a treia grupe auxocrome se datorește unui efect de simetrie. Repartiția electronilor π în ionul cristal-violetului este redată prin trei structuri limită echivalente (la fel și în ionul pararozanilinei):



Ionul cristal-violetului (R = CH_3) sau al pararozanilinei (R = H)

Din cauza structurii sale simetrice, starea fundamentală a ionului de cristal-violet este stabilizată în comparație cu aceea a ionului de verde malachit (nivelul de energie al stării fundamentale este mai scăzut). Din aceeași cauză, cele două tranziții electronice care dau naștere celor două benzi din spectrul verdelui malachit au acum energii egale (sînt degenerate); de aceea,

cele două benzi se suprapun (iar intensitatea crește). Nivelul energetic al stărilor excitate care corespund acestor tranziții nu este însă decît prea puțin micșorat față de acela al benzii avansate din spectrul verdelui malachit. De aceea energia tranziției electronice a benzii celei mai avansate este mai mare la cristal-violet decît la verdele malachit (fig. 42).

c. Acțiunea grupelor auxocrome (grupe cu efect $+E$). Dacă se acidulează cu HCl o soluție apoasă de cristal-violet, culoarea virează în verde; una din grupele dimetilamino este scoasă din funcțiune prin formare de sare și apare culoarea verdelui malachit. Adăugarea de mai mult acid blochează și al doilea auxocrom și culoarea virează la galben, care este culoarea ionului de dimetilfucsonimoniu.

Prin înlocuirea uneia din cele trei grupe dimetilamino ale cristal-violetului cu o altă grupă auxocromă, de exemplu cu CH_3O, culoarea se închide trecînd în verde, iar spectrul conține două benzi distincte în vizibil, întocmai ca spectrul verdelui malachit. Prin această înlocuire dispare efectul de simetrie menționat la cristal-violet.

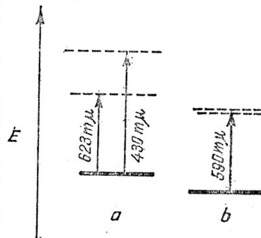


Fig. 42. Niveluri de energie ale stării fundamentale și ale stărilor excitate în: *a.* verde malachit; *b.* cristal-violet.

S-a cercetat calitativ influența asupra culorii a diferitelor grupe auxocrome (introduse cîte trei în pozițiile *para* ale unui ion trifenilmetil). Culoarea variază în ordinea următoare, în concordanță cu efectul $+E$ din ce în ce mai puternic al substituenților:

$—OH$	$—OCH_3$	$—NH_2$	$—N(CH_3)_2$	$—NHC_6H_5$
galben (Aurină)	portocaliu (Metilaurină)	roșu-carmin (Pararozanilină)	violet (Cristal-violet)	albastru (Albastru de anilină)

Auxocromii nu influențează numai culoarea, ci și stabilitatea ionilor. Astfel în timp ce carbocationul trifenilmetil (de ex. sub formă de sulfat, v. vol. I) reacționează imediat cu apa dînd trifenilcarbinol:

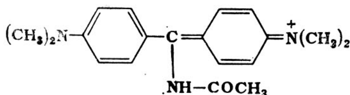


$$(C_6H_5)_3C^+ + 2\,H_2O \longrightarrow (C_6H_5)_3C—OH + H_3O^+$$

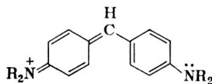
ionii analogi cu una, două, respectiv trei grupe CH_3O în pozițiile *para* se hidrolizează din ce în ce mai greu. Coloranții mai puternic bazici, cum sînt verdele malachit și cristal-violetul, sînt stabili în soluție apoasă și nu dau naștere bazei carbinolice decît cu ionul HO^-, mai nucleofil decît apa. În sfîrșit, coloranții și mai bazici, cum este de exemplu esterul metilic al rodaminei B (v. acolo), nu formează nici cu hidroxizii alcalini baze carbinolice covalente, ci dau (cu Ag_2O) baze de imoniu colorate (v. p. 506), cu grupe HO^- ionizate.

Efectul acesta de stabilizare a ionului colorat (sau altfel spus: pozitivarea ionului) se datorește măririi densității de electroni din sistemul conjugat prin efectul electronic $+E$ al grupei auxocrome.

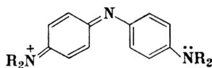
3. *Coloranți difenilmetanici.* Albastrul lui Michler (p. 504) conține un sistem cromofor analog aceluia din verdele malachit (H în loc de C_6H_5 la atomul de carbon central); culoarea este puțin mai deschisă (λ_{max} 603 mμ). Cu atît mai surprinzător este faptul că ionul de auramină (v. formula p. 505) este galben. În acest ion, grupa $=NH_2^+$ la atomul central întrerupe conjugarea și împiedică formarea sistemului conjugat extins azometinic (v. sisteme cu conjugare încrucișată la p. 539). Dacă însă această grupă este blocată prin acilare (formarea unei amide stabilizată prin conjugare internă), devine posibilă o conjugare extinsă între auxocromii marginali; auramina acetilată este albastră:



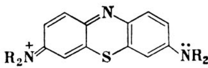
4. *Sisteme cu un heteroatom în locul unei grupe* CH *în sistemul cromofor. Influența ciclizării.* Comparația albastrului lui Michler cu verdele lui Bindschedler arată că înlocuirea unei grupe CH cu N produce o închidere considerabilă a culorii. Atomul N, mai electronegativ decît atomul C, stabilizează starea excitată, ceea ce are drept urmare o micșorare a energiei de tranziție.



Albastrul lui Michler
(λ_{max} 603 mμ)



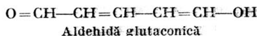
Verdele lui Bindschedler
(λ_{max} 725 mμ)



Albastru-metilen
(λ_{max} 665 mμ)

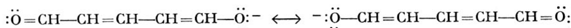
Închiderea unui ciclu, cum este cazul la trecerea de la verdele lui Bindschedler la albastrul-metilen produce dimpotrivă o deschidere a culorii. Prin închiderea ciclului median, cu caracter aromatic, stabilitatea sistemului electronic absorbant este mărită (se stabilizează starea fundamentală) și este deci necesară o energie de tranziție mai mare (v. structurile limită ale coloranților de acest tip, p. 494). Se cunosc și alte exemple de deschidere a culorii la ciclizare.

Coloranți cu cromofor anionic. 1. Analog azometinelor, al căror sistem cromofor cationic este compus dintr-un număr impar de grupe CH între doi atomi de azot marginali, pot exista compuși cu un sistem cromofor anionic alcătuit dintr-un număr impar de grupe CH între doi atomi de oxigen. Un asemenea compus se formează de exemplu din aldehida glutaconică (v. „Piridina").

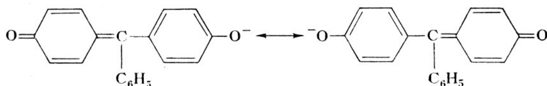


Aldehidă glutaconică

Aldehida glutaconică dă cu NaOH o sare galbenă. Ionul acestei sări este cel mai bine reprezentat prin două structuri limită echivalente, cu sarcina repartizată uniform între atomii marginali ai sistemului (conjugare izovalentă):



2. Coloranții trifenilmetanici acizi derivă de la acest model simplu, în același mod în care derivă, de la azometine, coloranții bazici cu cromofor cationic. Astfel culoarea închisă și intensă a ionilor benzaurinei sau fenolftaleinei se datorește unor sisteme cromofore extinse, de felul:



3. Introducerea de substituenți cu efect $-E$, cum sînt grupele NO_2, CO etc. (numite și *antiauxocromi*), în anionii de acest fel, produce o *închidere a culorii* (în timp ce aceste grupe produc, în coloranții cationici, o deschidere a culorii).

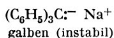
Astfel ionul de fenoxid absoarbe numai în ultraviolet; prin introducerea unei grupe CHO în poziția *orto*, de exemplu în sarea de sodiu a aldehidei salicilice, apare culoarea galbenă (aldehida salicilică liberă este incoloră).



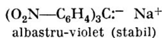
Un efect similar de închidere a culorii îl produc grupele nitro, cînd sînt introduse în ionul de fenoxid. După cum s-a arătat în alt loc, sărurile nitrofenolilor sînt colorate. Pe această proprietate se bazează utilizarea nitrofenolilor ca indicatori și a unor polinitro-fenoli și polinitro-amine aromatice drept coloranți.

Așadar, spre deosebire de grupele cu efect $+E$ (auxocromi) care stabilizează cationii, grupele cu efect $-E$ (antiauxocromi) stabilizează anionii. După cum se știe, nitro-fenolii sînt acizi mult mai tari decît fenolii nesubstituiți.

4. Un alt exemplu de stabilizare a unui anion prin antiauxocromi este acela al anionului trifenilmetil. Trifenilmetilul sodat, galben, este descompus imediat de acizii slabi cum sînt apa și alcoolii, trecînd în trifenilmetan. Introducerea a trei grupe nitro în pozițiile *para* ale celor trei inele duce la un anion intens colorat, stabil în soluție apoasă:

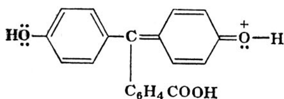


$(C_6H_5)_3C:^- \ Na^+$
galben (instabil)

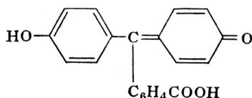


$(O_2N—C_6H_4)_3C:^- \ Na^+$
albastru-violet (stabil)

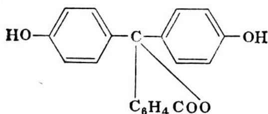
5. În soluții foarte puternic acide sau bazice, dincolo de limitele obișnuite ale scării de *pH*, un colorant „acid“ poate deveni bazic, și invers. De aceea culoarea coloranților cu cromofor ionic variază considerabil și caracteristic cu aciditatea mediului (efecte de indicatori). Se redau aici modificările de culoare și structură pe care le suferă fenolftaleina, în soluții de diferite acidități (G. Schwarzenbach, 1937):



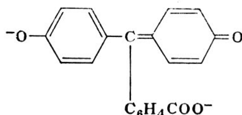
A. Oranj-brun, H_2SO_4 conc.
(cation)



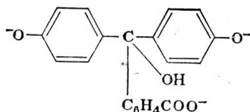
B. Roz palid, HCl 9—12 N
(chinonă, neionizată; ester metilic cunoscut, v. p. 513)



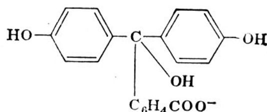
C. Incolor
pH 1—8
(lactonă)



D. Roșu-violet intens
pH 8—12
(anion bibazic; anionul monobazic,
cu HO fenolic și COO^-, probabil nu poate exista)



E. Incolor, NaOH conc.
(anion tribazic al carbinolului)

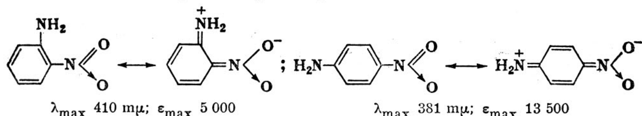


F. Incolor
din E prin neutralizare cu CH_3COOH, la 0° (anion monobazic al carbinolului) trece în lactona C la încălzire slabă

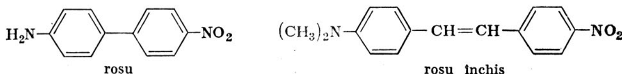
După cum se vede, formele colorate intens A și D au sisteme cromofore simetrice, cu sarcina egal repartizată între atomii marginali. Forma B este colorată slab, fiind o chinonă neionizată (de tipul bazei lui Homolka). În mediu neutru se formează ușor lactona, iar în mediu puternic bazic forma carbinolică, ambele incolore prin întreruperea conjugării sistemului cromofor.

Coloranți cu cromofor neionic (amfionic). Doi substituenți cu efect electronic opus ($+E$ și $-E$), separați într-un sistem polienic sau aromatic printr-un *număr par* de grupe C=C, produc deplasări de electroni π ce se manifestă printr-o închidere și o intensificare considerabilă ale culorii și printr-o creștere mare a momentului electric al moleculei. Aceste deplasări de electroni favorizează structuri cu sarcini despărțite (amfioni), molecula rămînînd, în ansamblu, neutră.

1. Un exemplu simplu este acela al *orto-* și *para*-nitro-anilinelor, prima absorbind în vizibil (culoare galbenă):



Lungirea sistemului polienic sau aromatic între auxocrom și antiauxocrom produce și în acest caz o intensificare a culorii, după cum se poate vedea din următoarele exemple:



Este de remarcat că derivații bifenilului și ai stilbenului cu doi substituenți de același fel (două grupe amino sau nitro) în pozițiile *para* sînt incolori sau slab gălbui.

2. În această categorie se încadrează coloranții azoici, de mare însemnătate practică. *Azobenzenul* prezintă, în vizibil, o bandă de intensitate mică (datorită unei tranziții interzise $n \rightarrow \pi^*$). A doua bandă, intensă (tranziție $\pi \rightarrow \pi^*$ permisă), este situată la o lungime de undă mai mică (320 mμ). Prin introducerea de substituenți în molecula azobenzenului culoarea se închide, ceea ce se poate frumos urmări în spectru (fig. 43). Grupa nitro deplasează slab, batocrom, ambele benzi; absorbția în vizibil a *p*-nitroazobenzenului se datorește benzii slabe provocate de tranziția $n \rightarrow \pi^*$, la fel ca la azobenzen. Grupa HO în *p*-hidroxiazobenzen produce o deplasare relativ mare a benzii de intensitate mare, și o deplasare mică a benzii slabe; aceasta apare numai ca un „umăr" al benzii principale. Grupa NH_2, cu efect $+E$ mai puternic decît grupa HO, determină în *p*-aminoazobenzen o deplasare mai pronunțată a benzii principale, pînă în vizibil, banda de intensitate mică fiind aici complet acoperită.

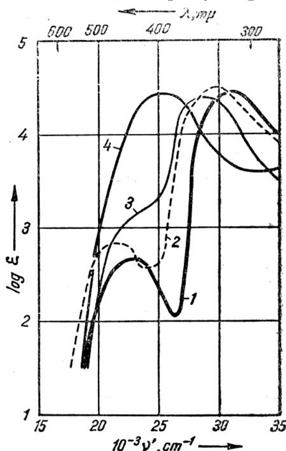
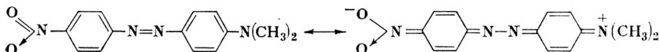


Fig. 43. Spectrele de absorbție ale azobenzenului și ale unor derivați substituiți ai săi: 1. azobenzen; 2. *p*-nitroazobenzen; 3. *p*-hidroxiazobenzen; 4. *p*-aminoazobenzen.

Acțiunea substituenților în azobenzen se datorește unei conjugări cu grupa azo, prin intermediul nucleului benzenic:



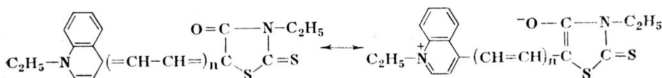
Cînd azobenzenul conține un singur substituent, ca mai sus, structura amfionică nu contribuie decît puțin. Introducerea unui al doilea substituent, cu efect electronic opus, la celălalt nucleu benzenic, favorizează mult structura amfionică, după cum se poate vedea la *p*-nitro-*p'*-dimetilamino-azobenzen, care este roșu în dizolvanți polari (v. mai departe):



3. *Merocianinele* sînt coloranți neionici, putîndu-se deosebi mult între ei în privința grupelor marginale, dar care conțin toți un sistem cromofor de forma:

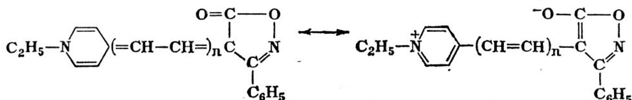


Aceste formule corespund, după cum se vede, unor amide viniloge (amide în care grupele CO și NR_2 sînt separate prin grupe C=C). Stabilitatea formelor amfionice, în asemenea sisteme, este determinată de cunoscutul efect de conjugare, puternic, al amidelor (vol. I) (L. G. Brooker; A. I. Kiprianov, 1951). Stabilitatea celor două structuri depinde de bazicitatea, respectiv aciditatea grupelor marginale. Cînd acestea sînt perfect echilibrate, cele două structuri limită contribuie în proporție egală sau aproape egală. Un asemenea caz se întîlnește la merocianinele cu o grupă chinolinică la marginea bazică și o grupă de 3-etilrodanină la marginea acidă (n = 1, 2, 3...):



La asemenea merocianine, banda de absorbție se deplasează spre roșu, cu circa 100 mμ, atunci cînd catena polienică crește cu o unitate CH=CH (ca la cianine). Absorbția poate chiar ajunge dincolo de vizibil, pînă în infraroșul apropiat, la vinilogii cu catene lungi.

Dacă echilibrarea grupelor marginale acide și bazice nu este perfectă, predomină forma amfionică (în starea fundamentală). Un asemenea caz a fost întîlnit la merocianina cu o grupă piridinică la marginea bazică și o grupă 3-fenilizoxazolonică la marginea acidă:



La merocianinele de acest tip au fost măsurate momente electrice enorme ($\mu = 15-30$ D), cele mai mari întîlnite pînă acum la compuși organici neionici (distanța dintre centrele sarcinilor pozitive și negative fiind excesiv de mare).

4. *Solvatocromia coloranților cu cromofor amfionic.* Coloranții cu cromofor amfionic nu își schimbă culoarea, ca cei cu cromofor ionic, la variația acidității mediului. În schimb au loc modificări profunde ale culorii la varierea polarității sau mai corect a puterii de solvatare a mediului (solvatocromie).

Culoarea nitro-dimetilamino-azobenzenului, formulat mai sus, variază cu natura dizolvantului, de la gălbui la roșu:

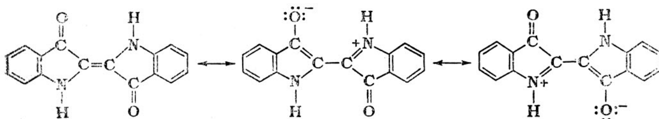
Dizolvant:	Benzină	C_6H_6	CH_3OH	C_6H_5CN	$HCONH_2$
λ_{max} mμ:	442	467	475	485	505
Const. dielectr.:	circa 2	2,2	31	26,5	84

După cum se vede, culoarea este cu atît mai închisă cu cît dizolvantul este mai polar (solvatocromie pozitivă). După cele spuse înainte, starea excitată la asemenea sisteme polienice este mai polară decît starea fundamentală. Cum solvatarea stabilizează mai mult structurile polare decît pe cele nepolare, solvatarea stabilizează mai mult starea excitată decît pe cea fundamentală. În consecință, energia tranziției electronice este deci mai mică în dizolvanții polari decît în cei nepolari.

La coloranții merocianinici neechilibrați, cum este colorantul cu inel fenilizoxazolonic menționat mai sus, situația este tocmai inversă: culoarea este mai închisă într-un dizolvant cu polaritate mică, cum este piridina (λ_{max} 710 mμ; pentru n = 3) și mai deschisă în apă (λ_{max} 487,5 mμ) (solvatocromie negativă), maximul benzii de absorbție trecînd printr-o serie de valori intermediare în amestecurile de piridină cu apă. De aici rezultă că în acești compuși domină structura amfionică în starea fundamentală, formele excitate fiind (probabil) mai puțin polare. În cazul acesta starea fundamentală este mai stabilizată prin solvatare decît cea excitată, ceea ce mărește energia tranziției. Remarcabilă este imensa deplasare a benzii de absorbție, de peste 200 mμ, produsă de schimbarea dizolvantului. Aceasta se explică prin apariția unor forțe dipol-dipol neobișnuit de mari între moleculele colorantului și ale dizolvantului, datorite momentului electric excepțional de mare al acestor compuși.

La coloranții merocianinici aproximativ echilibrați se observă, la trecerea de la dizolvanți nepolari la dizolvanți din ce în ce mai polari, întîi o solvatocromie pozitivă apoi una negativă. Lungimea de undă și intensitatea maximă sînt atinse (după Brooker, 1955) în punctul cînd structura amfionică și cea nepolară, în interacțiunea lor cu dizolvantul, posedă energii egale („punct izoenergetic“). După Hünig (1965) deplasările maximelor benzilor de absorbție se datoresc formării unor legături de hidrogen și variației indicelui de refracție al diferitelor amestecuri de dizolvanți.

5. Din clasa merocianinelor fac parte importanți coloranți de cadă, printre care se numără *indigoul* și *indantrenul*. Aceștia posedă un dublu sistem merocianinic, formulat aici pentru indigo:



Indigoul prezintă solvatocromie pozitivă (tabela 28), ceea ce dovedește că starea fundamentală este mai nepolară decît starea excitată. În stare de vapori, în care moleculele sînt cel mai puțin influențate de mediu, culoarea este roșie. În stare solidă culoarea este cea mai închisă, căci moleculele vecine din rețea joacă același rol ca un dizolvant foarte polar.

Tabela 28

Absorbția indigoului în diferiți dizolvanți

Dizolvant	Constantă dielectrică la 20°	Ultima bandă de absorbție λ_{max} mμ
Solid	—	678
Anilină	7,3	630
Acid acetic	6,4	616
Cloroform	5,0	605
Xilen	2,4	591
Vapori la 320°	(1)	546

PARTEA V

COMBINAŢII HETEROCICLICE CU CARACTER AROMATIC

În capitolele precedente au fost descrise numeroase combinaţii conţinînd un heteroatom, şi chiar mai mulţi, într-un ciclu. Vom aminti eterii ciclici ai glicolilor, cum sînt oxidul de etilenă şi dioxanul, anhidridele şi imidele ciclice ale acizilor dicarboxilici, aminele secundare ciclice, lactonele, monozaharidele etc.

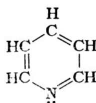
Heteroatomii mai frecvent întîlniţi sînt oxigenul şi azotul, dar se cunosc cicluri conţinînd şi alte elemente, de ex. sulf, seleniu, fosfor, arsen, siliciu şi unele metale, dintre cele care se leagă de carbon prin covalenţe.

Compuşii heterociclici de tipul menţionat nu se deosebesc în mod esenţial, în ce priveşte comportarea chimică, de compuşii aciclici cu structură analoagă. Ca şi în clasa cicloalcanilor, se cunosc în număr mai mare şi sînt mai stabili compuşii heterociclici cu inele de cinci şi de şase atomi, ceea ce se datoreşte faptului că unghiurile de valenţă ale heteroatomilor menţionaţi nu diferă mult de unghiul de valenţă al carbonului. Eterii ciclici se aseamănă, în comportarea lor chimică, cu eterii aciclici, la fel anhidridele şi imidele, iar lactonele prezintă analogie cu esterii. Din această cauză, este justificată tratarea compuşilor heterociclici de acest tip împreună cu compuşii aciclici, cu structură şi comportare similară.

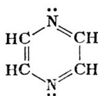
Există însă o altă categorie de combinaţii heterociclice, mai sărace în hidrogen, care se deosebesc mult prin proprietăţile lor de toate celelalte combinaţii ciclice şi aciclice şi care se aseamănă mai degrabă, prin stabilitatea şi reacţiile lor, cu benzenul şi derivaţii săi. Aceşti *compuşi heterociclici cu caracter aromatic* au o comportare chimică atît de caracteristică încît tratarea lor separată este neapărat necesară. Numeroşi reprezentanţi ai acestei clase sînt produşi naturali sau sintetici de cea mai mare importanţă practică.

Principalele tipuri de combinaţii heterociclice aromatice. Principalii heteroatomi care se întîlnesc în combinaţiile heterociclice cu caracter aromatic sînt azotul, oxigenul şi sulful.

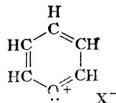
Compuşii heterociclici cu caracter aromatic au inele de şase atomi sau de cinci atomi. În cele dintîi, un heteroatom sau mai mulţi înlocuiesc grupe CH din molecula benzenului, de exemplu:



Piridină

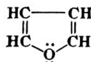


Pirazină

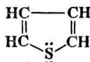


Sare de piriliu

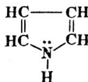
Neaşteptat este faptul că şi unele combinaţii heterociclice cu inele de cinci atomi de carbon pot de asemenea avea caracter aromatic, uneori foarte pronunţat:



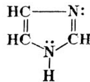
Furan



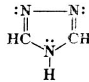
Tiofen



Pirol

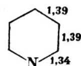


Imidazol



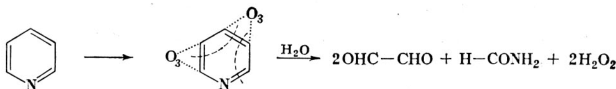
1,3,4-Triazol

Heterocicli cu inele de şase atomi. La înlocuirea unei grupe sau mai multor grupe CH, din inelul benzenic, prin atomi N nu dispare caracterul aromatic al acestuia. Ca şi în cazul benzenului, caracterul aromatic al piridinei, pirazinei etc. este determinat de delocalizarea a şase electroni π, cîte unul de la fiecare atom al ciclului, în orbitali moleculari extinşi (sextet aromatic). Energia de conjugare a piridinei este de acelaşi ordin de mărime ca a benzenului (datele din literatură variază între 28 şi 43 kcal/mol).

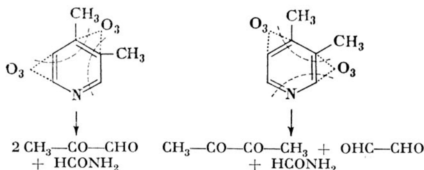


Inelul piridinei are structură plană. Distanţele interatomice C—C din piridină sînt egale între ele şi practic egale cu distanţele C—C din inelul benzenic; distanţele C—N sînt şi ele intermediare între lungimea legăturii C—N simple (1,47 Å) şi cea a legăturii duble C=N (1,27 Å).

Piridina dă cu ozonul, la temperatură joasă, o diozonidă care, descompusă cu apă, dă două molecule de glioxal şi o moleculă de formamidă:



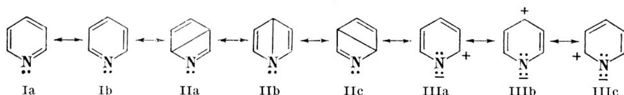
Prin ozonizarea similară a 3,4-dimetilpiridinei se obţine un amestec de glioxal, metilglioxal şi diacetil, în proporţia cerută de următoarea schemă (Wibaut, 1947):



Aceasta dovedeşte că probabilitatea de a reacţiona cu ozonul este aceeaşi pentru oricare din legăturile C—C din nucleul piridinei (întocmai ca în benzen şi în *o*-xilen; v. vol. I).

Asemănarea structurală cu benzenul explică caracterul aromatic general al piridinei. Comportarea chimică a piridinei diferă însă în unele privinţe de cea a benzenului, datorită proprietăţilor specifice ale atomului de azot. Azotul este mai electronegativ, adică mai atrăgător de electroni, decît carbonul. De aceea densitatea de electroni la atomul de azot al inelului piridinic este mai mare decît la atomii de carbon. Aceasta determină o repartiţie neuniformă a electronilor în moleculă, care se manifestă printr-un moment electric relativ mare, de 2,2 D.

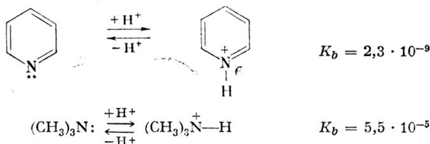
Repartiţia electronilor în molecula piridinei poate fi reprezentată prin opt structuri limită: două structuri Kekulé (Ia şi b), trei structuri Dewar (IIa, b şi c) şi trei structuri cu sarcini despărţite (IIIa, b şi c):



Structurile cu sarcini despărţite, neglijabile la benzen în starea fundamentală, joacă un rol important la piridină. Datorită lor, densitatea de electroni este mărită la atomul de azot şi micşorată la ceilalţi atomi ai inelului, îndeosebi în poziţiile 2, 4 şi 6. Această repartiţie a electronilor redă bine comportarea chimică a piridinei, în special inerţia faţă de reactanţii electrofili (care atacă poziţiile bogate în electroni din molecule) şi reactivitatea mare faţă de reactanţii nucleofili (care atacă poziţiile sărace în electroni) (v. mai departe comportarea chimică a piridinei).

Potrivit teoriei orbitalilor moleculari, fiecare atom din ciclu, inclusiv atomul de azot, este hibridizat sp^2. Fiecare atom din ciclu posedă deci un orbital *p*, perpendicular pe planul inelului şi ocupat de un singur electron. Aceşti şase orbitali atomici *p* se contopesc în şase orbitali moleculari extinşi, analogi celor cunoscuţi ai benzenului, dintre care cei trei de energie mai joasă sînt ocupaţi fiecare de cîte doi electroni, iar cei trei de energie înaltă sînt neocupaţi (vol. I).

Bazicitatea piridinei. Atomul de azot al piridinei posedă o pereche de electroni neparticipanţi; piridina este deci o bază. Densitatea de electroni fiind mărită la atomul de azot al piridinei, după cum s-a arătat mai sus, ar fi de aşteptat ca acest compus să fie o bază tare. Experienţa arată dimpotrivă că piridina este o bază foarte slabă, de 10^4 ori mai slabă decît o amină terţiară alifatică, de ex. decît trimetilamina:



Bazicitatea scăzută a piridinei se datoreşte hibridizării de tip sp^2 a atomului de azot, în contrast cu hibridizarea sp^3 a azotului în aminele alifatice.

Atomul de azot hibridizat sp^2 din piridină dezvoltă trei orbitali cu orientare plan-trigonală, întocmai ca atomul de carbon al grupei CH din benzen. Prin doi din aceşti orbitali hibrizi atomul de azot formează legături σ cu atomii de carbon vecini ai ciclului, iar al treilea orbital, coplanar cu ceilalţi doi, este ocupat de perechea de electroni neparticipanţi. Se ştie că orbitalii s au un nivel de energie mai scăzut, sînt mai stabili, decît orbitalii p. Orbitalii sp^2 ai atomului de azot din piridină au un conţinut de 1/3 s aşa că electronii neparticipanţi din acest orbital sînt atraşi mai tare de nucleul atomic decît electronii neparticipanţi din azotul hibridizat sp^3, cu un conţinut de numai 1/4 s, ai atomului de azot din trimetilamină. Electronii neparticipanţi ai piridinei sînt deci mai puţin disponibili pentru a lega un proton decît electronii neparticipanţi din trimetilamină; piridina este, în consecinţă, o bază mai slabă decît această amină.

Electronii neparticipanţi din grupa nitril, —C≡N:, ocupă un orbital sp (cu o proporţie de 1/2 orbital s) şi de aceea sînt atraşi şi mai tare de nucleul atomului de azot. În consecinţă nitrilii practic nu sînt bazici.

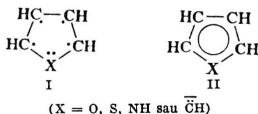
O situaţie similară se întîlneşte la carbanioni a căror bazicitate, dependentă de hibridizarea atomului de carbon care poartă sarcina, creşte în ordinea $sp < sp^2 < sp^3$; stabilitatea carbanionilor creşte, evident, în sens invers (v. vol. I).

Sărurile de piriliu. Sărurile de piriliu (v. formula p. 560) au o structură analoagă piridinei, atomul de azot al acesteia fiind înlocuit cu un atom de oxigen. Cum atomul de oxigen are o sarcină nucleară mai mare cu o unitate decît atomul de azot, pentru realizarea sextetului aromatic este necesar să se elimine un electron. De aceea compuşii de acest tip au o sarcină pozitivă. Comportarea chimică a ionilor de piriliu este aromatică, iar reactivitatea faţă de reactanţii nucleofili este mai pronunţată decît la piridină (v. „Săruri de piriliu“).

Heterocicli cu inele de cinci atomi. S-a arătat mai sus că heterociclii cu şase atomi pot fi derivaţi formal de la benzen, prin înlocuirea unei grupe CH cu un heteroatom capabil de a furniza *un electron* π pentru realizarea sextetului aromatic. Astfel prin înlocuirea unei grupe =CH— din benzen cu =N— se formează piridina, prin înlocuirea aceleiaşi grupe cu $=\overset{+}{O}$— se formează un ion de piriliu. În mod similar ne putem imagina heterociclii cu cinci atomi formaţi prin înlocuirea unei grupe —CH=CH— a benzenului

printr-un heteroatom capabil de a furniza *doi electroni* π. Prin înlocuirea grupei —CH=CH— din benzen cu —O—, —S— sau —NH—, iau naştere furanul, tiofenul sau pirolul; o înlocuire similară prin grupa $-\overline{\ddot{C}}H-$ duce la ionul de ciclopentadienil (formula I).

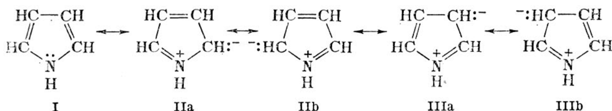
Sextetul aromatic al acestor compuşi ia fiinţă prin contopirea a doi electroni neparticipanţi ai heteroatomului cu cei patru electroni π ai grupelor CH din ciclu (formula I), formînd orbitali extinşi pe toţi atomii din ciclu. Situaţia aceasta este redată de formula II:



(X = O, S, NH sau $\overline{\ddot{C}}H$)

Caracterul aromatic al acestor compuşi se manifestă, între altele, prin energii de conjugare relativ mari. Energiile de conjugare, determinate din căldurile de ardere, sînt: 22 kcal/mol la furan; 24 kcal/mol la pirol şi 28 kcal/mol la tiofen. În concordanţă cu aceste valori, comportarea chimică a tiofenului este cea mai aromatică (adică mai apropiată de a benzenului), iar a furanului cea mai puţin aromatică (adică mai asemănătoare cu a compuşilor nesaturaţi).

Repartiţia electronilor în heterociclii cu cicluri de cinci atomi este mult deosebită de aceea din heterociclii cu şase atomi. Prin implicarea unei perechi de electroni neparticipanţi ai heteroatomului în conjugarea aromatică, heteroatomul este sărăcit în electroni, în timp ce atomii de carbon se îmbogăţesc în electroni. Situaţia aceasta este bine reprezentată prin următoarele structuri limită ale pirolului:

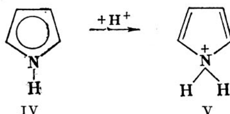


Ca şi în cazul heterociclilor de şase atomi, contribuie şi aici, într-o mare măsură, structurile limită cu sarcini despărţite. Dar, spre deosebire de primii, la heterociclii de cinci atomi heteroatomul are o sarcină parţială pozitivă, iar atomii de carbon ai ciclului au sarcini parţiale negative. În consecinţă, momentul electric este orientat invers decît în heterociclii cu şase atomi de tipul piridinei, anume este orientat cu polul pozitiv la heteroatom. Această prevedere a teoriei a fost confirmată experimental (A. P. Terentiev, 1951).

În conformitate cu formularea de mai sus, heterociclii de tipul furanului, tiofenului şi pirolului sînt deosebit de sensibili faţă de reactanţii electrofili (mai reactivi decît benzenul în reacţii de substituţie electrofilă) şi sînt inerţi faţă de reactanţii nucleofili. În realitate nu se cunosc reacţii cu reactanţi nucleofili.

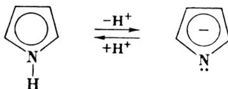
Atomii de carbon vecini cu heteroatomul (poziţiile α) sînt mai bogaţi în electroni, deci mai reactivi, decît atomii mai depărtaţi (poziţiile β) ceea ce explică orientarea preferenţială către poziţia α, observată în reacţiile de substituţie electrofilă. (Predomină structurile limită de tipul II.)

Bazicitatea şi aciditatea pirolului. Formula I de mai sus a pirolului este aceea a unei amine secundare. Dacă repartiţia electronilor în pirol ar corespunde formulei I îngheţate, acest compus ar trebui să fie o bază tare. În realitate pirolul nu este decît foarte slab bazic ($K_b = 10^{-14}$) şi el formează săruri (foarte nestabile) numai cu acizii tari (A. Treibs, 1957). Aceasta dovedeşte că perechea de electroni neparticipanţi de la azot este implicată în conjugarea aromatică şi deci nu este disponibilă pentru legarea unui proton, ceea ce se reprezintă prin formula simplă IV (corespunzînd structurilor I—III). Formarea unui cation (V) cere un consum de energie cel puţin egal cu energia de conjugare a nucleului.

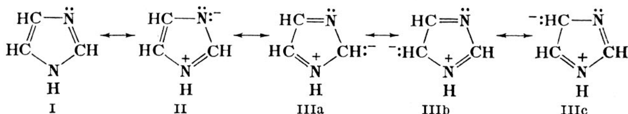


Nestabilitatea sărurilor pirolului cu acizii se datoreşte uşurinţei cu care ele se polimerizează.

Prin implicarea perechii de electroni neparticipanţi de la azot în conjugarea aromatică, conform formulelor II şi III de mai sus, atomul de azot se pozitivează. În consecinţă el se desparte mai uşor de protonul său, formînd un anion (v. sărurile metalice ale pirolului, p. 584):



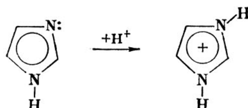
Azolii. Înlocuind una sau mai multe grupe CH din inelul pirolului, prin atomi N, se obţin diazoli (pirazol şi imidazol), triazoli, tetrazolul şi pentazolul (v. acolo). Înlocuind, în mod similar, grupe CH din furan sau tiofen cu atomi N se obţin oxazoli, respectiv tiazoli. Structurile acestor compuşi pot fi reprezentate prin structuri limită analoage celor formulate mai sus pentru pirol, de ex. în cazul imidazolului:



Structurile de tipul II sînt stabilizate în raport cu celelalte structuri cu sarcini despărţite, datorită electronegativităţii atomului de azot, care favorizează acest atom ca sediu al unei sarcini negative. De aceea imidazolul este stabilizat, în raport cu pirolul, printr-o conjugare aromatică mai puternică. În triazoli şi tetrazol, care conţin doi, respectiv trei atomi de azot apţi de a accepta o sarcină negativă, stabilizarea aromatică este şi mai pronunţată. La tetrazol energia de conjugare, determinată din căldura de ardere, este de peste 50 kcal/mol.

Caracterul aromatic al azolilor se manifestă între altele prin extraordinara lor stabilitate faţă de agenţii oxidanţi. Stabilitatea termică descreşte însă în seria azolilor cu creşterea numărului de atomi de azot din ciclu, fiind cea mai mică la pentazol.

Azolii sînt baze incomparabil mai tari decît pirolul. Spre deosebire de pirol, azolii formează cu acizii cationi în care este conservată conjugarea aromatică:



De aceea azolii nu se polimerizează sub influenţa acizilor tari, ca pirolul.

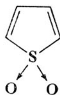
Pe de altă parte, azolii sînt acizi mai tari decît pirolul, căci o dată cu creşterea numărului de atomi de azot din ciclu cresc şi posibilităţile acceptării unei sarcini negative la unul din atomii de azot ai ciclului. În consecinţă, aciditatea azolilor creşte în ordinea: imidazol $<$ triazoli $<$ tetrazol. Tetrazolul este acid chiar în soluţie apoasă; constanta sa de aciditate este de acelaşi ordin de mărime ca a acizilor carboxilici alifatici ($K_a = 1{,}3 \times 10^{-5}$). (Despre *tautomeria azolilor* v. p. 640 şi 646.)

Influenţa heteroatomilor. Oxigenul este un element mai electronegativ decît azotul, cu alte cuvinte atomul de oxigen reţine mai puternic electronii săi decît atomul de azot. În consecinţă, în furan participarea perechii de electroni neparticipanţi ai heteroatomului, la conjugarea aromatică, este mai slabă decît în pirol; furanul are un caracter mai puţin aromatic, mai nesaturat decît pirolul. Această prevedere a teoriei este confirmată de numeroase fapte experimentale, după cum reiese din comportarea chimică a acestor compuşi (v. mai departe).

Caracterul aromatic deosebit de pronunţat al tiofenului se datoreşte, înainte de toate, electronegativităţii slabe a sulfului, mai redusă decît a oxigenului şi a azotului. Spre deosebire de oxigen şi azot, care folosesc în combinaţiile lor numai orbitali $2s$ şi $2p$, sulful se poate lega în unele din combinaţiile sale şi prin orbitali $3d$. Calculele mecanic-cuantice au arătat posibilitatea participării la conjugarea aromatică a tiofenului, în afara unor structuri limită analoage celor discutate mai sus la pirol, şi a unei structuri ca aceea formulată alăturat, cu un „decet de electroni" la atomul de sulf (H. C. Longuet-Higgins, 1949). Prin aceasta, conjugarea aromatică a inelului de tiofen este întărită.

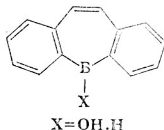


După cum se ştie, tioeterii se oxidează uşor cu diferiţi agenţi oxidanţi, spre a da sulfoxizi şi sulfone (vol. I). La tiofen, o asemenea oxidare nu reuşeşte din cauza implicării electronilor neparticipanţi ai sulfului în conjugarea aromatică. Tiofen-dioxidul cu structura alăturată a fost sintetizat pe cale indirectă, pornindu-se de la aductul butadienei cu bioxid de sulf (vol. I). În acest compus caracterul aromatic este suprimat complet, prin implicarea electronilor neparticipanţi ai sulfului în legături cu atomi de oxigen. De aceea tiofen-dioxidul este un compus nesaturat, ce dă reacţii de adiţie şi sinteze dien (W. J. Bailey, 1954).



S-au putut sintetiza *selenofenul* (Mazza, Solazzo, 1927) şi *telurofenul* (W. Mack, 1966), analogi ai tiofenului, avînd ca heteroatomi Se, respectiv Te; ambii prezintă caracter aromatic.

Se ştie că sextetul aromatic poate apărea în hidrocarburi cu cicluri de cinci atomi (anioni), de şase atomi (neutre) şi de şapte atomi (cationi) (v. vol. I). În seria heterociclică se cunosc, după cum s-a arătat, compuşi aromatici cu cicluri de cinci şi de şase atomi. Conform teoriei pot exista compuşi heterociclici aromatici cu cicluri de şapte atomi numai dacă ciclul conţine, în afară de trei duble legături formale, şi un heteroatom deficient în electroni, cum ar fi borul (borepine). A fost sintetizat un compus de acest tip, cu formula alăturată (van Tamelen, 1960).



Influenţa substituenţilor. Grupele atrăgătoare de electroni (cu efecte $-I$ şi $-E$), de ex. COOH, CHO, COR, NO_2 etc., fixate pe inele heterociclice de cinci atomi, cum sînt furanul, pirolul etc., accentuează caracterul aromatic al acestora şi stabilizează nucleele respective faţă de reactanţii electrofili. Heterociclii astfel substituiţi sînt mai puţin sensibili faţă de acizi (care îi polimerizează) şi faţă de agenţii oxidanţi, de halogeni etc. Stabilizarea aceasta se datoreşte (întocmai ca la derivaţii corespunzători ai benzenului) micşorării densităţii de electroni la atomii de carbon ai ciclului.

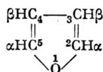
Dimpotrivă, heterociclii aromatici cu cicluri de şase atomi sînt stabilizaţi prin grupe donoare de electroni (cum sînt grupele alchil şi aril). Influenţa aceasta se manifestă deosebit de clar la sărurile de piriliu.

Nomenclatură. Poziţiile, în compuşii heterociclici, se notează cu cifre, începînd cu heteroatomul. În ciclurile cu mai mulţi heteroatomi, numerotaţia începe cu unul din ei, în aşa mod încît ceilalţi să capete numerele cele mai mici posibile. Cînd heteroatomii nu sînt identici, se dă prioritate oxigenului, după care urmează sulful, apoi azotul.

În compuşii monoheteroatomici, poziţiile substituenţilor se notează şi prin litere greceşti, poziţiile echivalente fiind marcate cu aceleaşi litere.

I. INELE DE CINCI ATOMI, MONOHETEROATOMICE

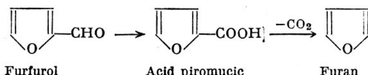
1. GRUPA FURANULUI



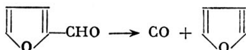
Furan

Furanul apare în cantități mici în fracțiunile volatile ale gudroanelor de la distilarea lemnului, împreună cu *α-metilfuranul (silvanul)*.

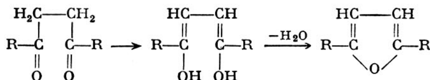
Metode de preparare. 1. Furanul se prepară prin decarboxilarea acidului piromucic (acid furoic), obținut din furfurol (v. mai departe). Decarboxilarea se efectuează prin distilare cu calce sodată sau cu o amină terțiară (chinolină) și o cantitate mică de cupru (la 220°):



2. De asemenea se obține furan prin decarbonilarea furfurolului, la trecere, împreună cu vapori de apă, peste un catalizator de cromit de zinc, la 400° (Whitman, 1945):

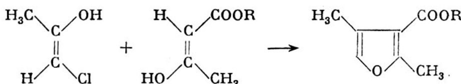


3. O metodă generală pentru sinteza inelului furanic constă în încălzirea 1,4-dicetonelor cu acizi, clorură de zinc sau pentoxid de fosfor (Paal, Knorr, 1884). Se formează derivați alchilați ai furanului:



Din acetonilacetonă se obține astfel 2,5-dimetilfuranul, iar din esterul diacetilsuccinic acidul 2,5-dimetil-3,4-furan-dicarboxilic. (Despre comportarea similară a unei 1,4-dialdehide, aldehida succinică, v. vol. I.)

4. Prin tratarea unei cetone α-halogenate cu un ester β-cetonic, în piridină, se obțin derivați de furan (Feist, 1902):



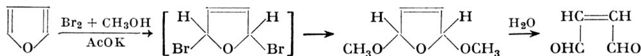
(v. și sinteza pirolului după Hantzsch, p. 584).

5. *Furfurolul*, cel mai ușor accesibil dintre derivații furanului, se obține în cantități industriale din materiale bogate în pentozani (tărîțe, coceni, coji de semințe de floarea-soarelui și de ovăz), prin încălzire cu acid sulfuric diluat (Doebereiner, 1832), sau în industrie prin încălzire cu abur supraîncălzit (v. formularea reacției, p. 225). Furfurolul (de la latinescul furfur = = tărîțe) a dat numele său întregii clase. Din furfurol se obțin numeroși derivați furanici.

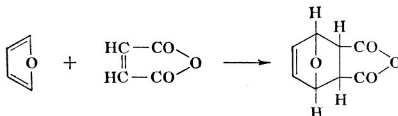
Proprietăți. Reacții. 1. *Furanul* este un lichid incolor, cu p.f. 31°, și miros slab de cloroform. În apă este insolubil, se amestecă însă cu toți dizolvanții organici. Bazele nu au nici o acțiune asupra furanului; poate fi încălzit cu sodiu metalic fără să sufere vreo transformare. Acizii îl polimerizează însă repede transformîndu-l într-o pulbere amorfă și colorată, nedefinită. Furanul și derivații lui colorează în verde o surcea de brad muiată în acid clorhidric (reacție a ligninei).

Furanul are un caracter chimic mai nesaturat decît tiofenul și pirolul și dă ușor reacții de adiție. În condiții blînde se pot realiza și substituții electrofile; substituentul intră totdeauna în poziția α. În condițiile obișnuite ale substituției electrofile (p. 29) are loc deschidere de ciclu și rezinificare. Derivații substituiți ai furanului, cu grupe (COOH, CHO etc.) care în cazul benzenului dirijează substituția în poziția *meta*, sînt mai stabili și pot participa la astfel de reacții.

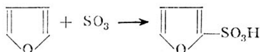
a. Furanul dă, ca și dienele, *reacții de adiție* 1,4. Produsul de adiție cu bromul, 2,5-dibrom-2,5-dihidrofuranul, nu poate fi izolat din cauza nestabilității sale. Dacă se efectuează adiția de brom în soluție de metanol, în prezență de acetat de potasiu, se obține 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranul, a cărui hidroliză duce la aldehidă maleică (Clauson-Kaas, 1947):



O reacție de adiție caracteristică a furanului este *sinteza dien* cu filodiene reactive, de exemplu:

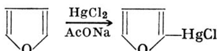


b. Se cunosc puține *reacții de substituție* ale furanului simplu. Prin tratare cu aductul SO_3-piridină (p. 691) se obține acid furan-sulfonic (Terentiev, 1947):



Alchilarea furanului prin metoda Friedel-Crafts şi metode similare nu reuşeşte, din cauza tendinţei mari de rezinificare atît a compusului iniţial cît şi a produşilor de reacţie. Sinteza cetonelor după Friedel-Crafts poate fi însă efectuată în condiţii blînde, cu anhidridă acetică şi $ZnCl_2$, $SnCl_4$ sau BF_3 drept catalizatori. Grupa acil intră în poziţia α.

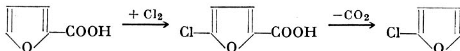
Furanul şi derivaţii săi se mercurează uşor, prin tratare cu clorură mercurică (sau cu acetat mercuric) în prezenţă de acetat de sodiu (H. Gilman, 1933):



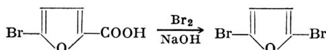
Cu exces de reactant se pot introduce mai multe grupe HgCl sau HgOAc în moleculă.

Prin clorurarea furanului cu Cl_2, în CH_2Cl_2, la $-40°$, se obţine, prin substituţie, un amestec de 2-clor-, 2,5-diclor-, 2,3,5-triclor- şi tetraclor-furan.

Derivaţii monosubstituiţi în poziţia α ai furanului se obţin mai bine pornind de la acidul piromucic. Acesta se clorurează şi se bromurează uşor, în poziţia 5, iar acizii halogenaţi se decarboxilează prin încălzire cu pulbere de cupru în soluţie de piridină:



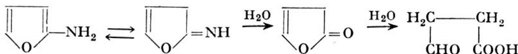
Acidul 5-brompiromucic, obţinut în mod similar, se transformă în 2,5-dibromfuran, prin tratare cu brom în prezenţă de alcalii:



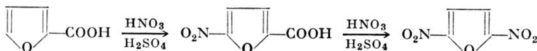
Compuşii organo-mercurici ai furanului trec în halogeno-furani, prin tratare cu iod în iodură de potasiu, cu brom sau cu clorură de sulfuril în dizolvanţi nepolari.

2-Iodfuranul reacţionează cu magneziu metalic, în eter absolut, dînd un compus organo-magnezian.

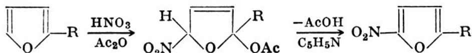
Încercările de a prepara hidroxi- şi amino-furan au arătat că aceşti compuşi sînt foarte nestabili, din cauza tendinţei de a trece în forme iminice, respectiv cetonice sau lactonice, de exemplu:



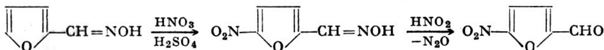
Numai acizii carboxilici ai furanului sînt suficient de stabili spre a suporta nitrarea cu acid azotic concentrat sau cu un amestec nitrant; ceilalţi derivaţi ai furanului se rezinifică în aceste condiţii. Acidul piromucic dă prin nitrare cu amestec nitrant acidul 5-nitropiromucic, care însă se transformă în parte, sub acţiunea amestecului de acizi, în 2,5-dinitrofuran:



Furanul simplu și mulți derivați ai săi printre care și furfurolul se pot nitra printr-un procedeu în două stadii. Primul constă în tratarea derivatului furanic la $-10°$, cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică; se obține un produs de adiție acetilat care tratat cu piridină elimină acid acetic dînd un α-nitrofuran (Marquis, 1902; Gilman, 1930) (R = H sau grupa CHO, care trece în $CH(OAc)_2$):

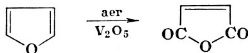


În mod neprevăzut, oxima furfurolului suportă nitrarea cu un amestec nitrant obișnuit, fără a se rezinifica (Nenițescu și C. Bucur, 1949):



5-Nitrofurfuraldoxima astfel obținută poate fi transformată în 5-nitrofurfurol, prin hidroliză sau mai bine prin reacție cu acid azotos. 5-*Nitrofurfurolul*, un compus stabil cu p.t. 33°, dă o serie de derivați funcționali și trece prin oxidare în acidul 5-nitrofuroic. *Semicarbazona* 5-*nitrofurfurolului* se utilizează, sub numele de *nitrofuran*, ca medicament bacteriostatic.

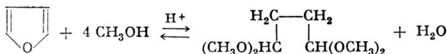
c. Inelul furanic este sensibil la *oxidare*. Furanul se autoxidează la aer, polimerizîndu-se totodată. Trecut în amestec cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu, la 320°, furanul se transformă în anhidridă maleică:



Furfurolul reacționează la fel, dînd de asemenea anhidridă maleică.

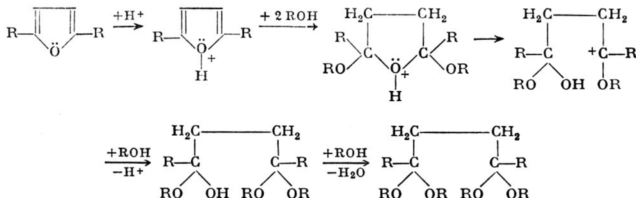
Furanul se comportă în mod similar la tratare cu agenți oxidanți, chiar la temperatură joasă, de ex. cu acid azotic. Derivații furanului cu substituenți atrăgători de electroni, ca CHO și COOH, sînt însă mai stabili față de agenții oxidanți.

d. Reacții de deschidere a inelului furanic. Inversarea reacției de formare din compuși 1,4-*dicarbonilici*. Prin încălzire cu metanol uscat conținînd HCl (metanoliză) furanul trece în acetalul succindialdehidei:

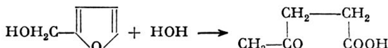


α-Metilfuranul tratat la fel se transformă în aldehidă levulică, iar 2,5-dimetilfuranul în acetonilacetonă. Aceste reacții de deschidere a ciclului furanic (ca și cele descrise mai departe) sînt însoțite de o rezinificare avansată.

Mecanismul probabil al reacției este următorul: întîi se fixează un proton la oxigen; prin aceasta este desființată conjugarea aromatică și devine posibilă adiția de alcool la dublele legături, cu formarea unui acetal ciclic care suferă apoi alcooliză:

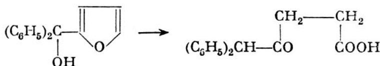


Deschiderea inelului la alcoolul furfurilic și derivații săi. Prin tratarea alcoolului furfurilic cu acizi foarte diluați, în soluție apoasă, se obține *acid levulic:*

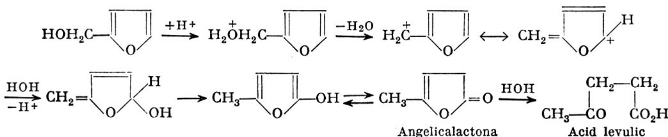


Cu metanol conținînd puțin HCl, alcoolul furfurilic (la fel și eterul său metilic) se transformă în esterul metilic al acidului levulic (Pummerer, 1923; Clauson-Kaas, 1947).

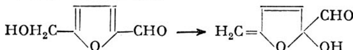
2-Furil-carbinolii și 5-alchil-2-furil-carbinolii se comportă la fel (Cicibabin, 1932; Ușakov, 1944), de exemplu:



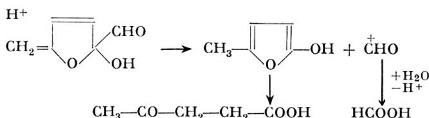
Mecanismul probabil al acestor reacții este redat în următoarea schemă, în care apare intermediar angelicalactona, ca rezultat al unei transpoziții alilice viniloge:



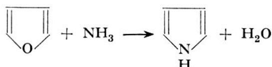
O variantă a acestei reacții este cunoscuta formare a acidului levulic din hexoze. După cum s-a arătat înainte, în această reacție se formează întîi *hidroximetil-furfurolul,* care se transformă apoi în acid levulic și acid formic. Se poate admite că primele patru stadii ale reacției decurg în același mod ca mai sus:



Prin adiția unui proton, care se fixează la grupa CH_2, se elimină apoi ionul ^+CHO din moleculă (Isbell, 1944):

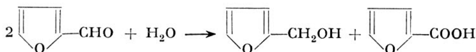


Transformarea furanului în pirol reușește greu prin trecere împreună cu amoniac peste un catalizator de oxid de aluminiu activat, la 400—450° (randament 20—40%; Juriev, 1936):

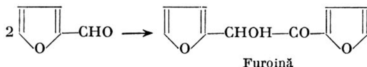


2. *Furfurolul (furfural, furfuraldehidă)* este un lichid incolor, cu p.f. 161°. La aer se colorează galben și apoi brun, datorită unei rășini ce ia naștere prin autoxidare. Mirosul furfurolului seamănă cu al aldehidelor aromatice.

Reacțiile furfurolului sînt, de asemenea, mult asemănătoare cu ale aldehidelor aromatice. Prin oxidare furfurolul trece în *acid furoic*, iar prin reducere în *alcool furfurilic*. Ambii acești compuși se formează și prin reacție Cannizzaro, la tratarea furfurolului cu hidroxizi alcalini concentrați:



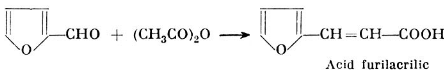
Sub influența catalitică a cianurii de potasiu, furfurolul suferă o condensare de tip benzoinic și dă *furoina :*



Furoină

Această hidroxi-cetonă trece prin oxidare în dicetona corespunzătoare, *furilul*. Încălzit cu hidroxizi alcalini, furilul suferă o transpoziție benzilică și dă *acidul furilic*, analog acidului benzilic (vol. I).

Furfurolul poate lua parte, prin grupa sa aldehidică, la numeroase reacții de condensare. El reacționează, de exemplu, cu anhidridă acetică, în prezența acetatului de sodiu, potrivit schemei reacției Perkin și dă *acidul furilacrilic*, analog acidului cinamic:

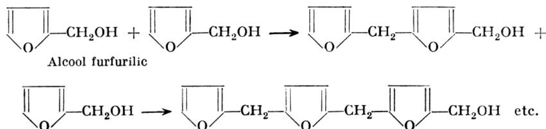


Acid furilacrilic

Furfurolul dă în prezență de acizi produși de condensare intens colorați: cu anilina (roșu), benzidina (albastru), xilidina (roșu), orcina și resorcina (albastru-violet). Aceștia servesc în determinarea analitică a furfurolului precum și a pentozelor din care provine acesta. Furfurolul servește în mari cantități ca dizolvant selectiv pentru rafinarea uleiurilor minerale. De asemenea servește la fabricarea de rășini fenol-furfurolice, asemănătoare cu bachelita, și ca materie primă pentru alcool furfurilic, alcool tetrahidrofurfurilic, tetrahidrofuran și alți derivați. Prin oxidarea furfurolului cu clorat de sodiu în soluție apoasă, în prezență de săruri de vanadiu, se obține acid fumaric; oxidarea furfurolului în fază gazoasă cu aer peste pentoxid de vanadiu duce la anhidridă maleică.

Alcoolul furfurilic, $C_4H_3O-CH_2OH$, este un lichid incolor cu p.f. 170°, miscibil cu apa și cu dizolvanții organici uzuali în orice proporție. Se obține din furfurol prin hidrogenare cu un catalizator de cupru-crom-oxid, la 150° și la presiuni mari de H_2. Deasupra temperaturii de 200° se mai formează și metilfuran (care în anumite condiții poate deveni produsul principal al reacției), alături de alcool tetrahidrofurfurilic, 1,2- și 1,5-pentandioli și chiar pentanoli, ultimii prin hidrogenoliză. În cantități mici, alcoolul furfurilic se obține prin reacție Cannizzaro mixtă, din furfurol și formaldehidă.

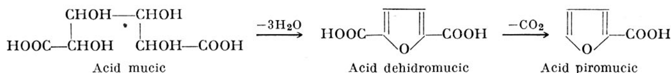
Alcoolul furfurilic dă cu acizii rășini rezistente la coroziune, precum și cleiuri sau cimenturi, utilizate în amestec cu diferite materiale anorganice și organice. Se admite că reacția de policondensare decurge astfel:



Hidroximetil-furfurolul, a cărui formare din hexoze sub acțiunea acizilor a fost arătată mai înainte, dă (ca și furfurolul) prin condensare cu resorcină în prezența acidului clorhidric un precipitat colorat intens roșu. Reacția aceasta servește la deosebirea mierei naturale de cea artificială. Ultima se prepară din zaharoză, prin hidroliză (inversie) cu acizi diluați, și conține mici cantități de hidroximetil-furfurol.

Mercaptanul furfurilic, $C_4H_3O-CH_2SH$, este componenta principală a aromei cafelei prăjite. Se obține și sintetic.

3. *Acidul furoic (acidul piromucic, acidul furan-2-carboxilic)* a fost obținut întîi prin distilarea uscată a acidului mucic (Scheele, 1780):



Metoda preparativă actuală constă în oxidarea furfurolului cu permanganat de potasiu sau, mai bine, cu oxigen, în suspensie apoasă slab alcalină, în prezența unui catalizator compus din oxid cupric cu urme de oxid de argint. De asemenea se obține acid piromucic prin reacția Cannizzaro descrisă mai sus.

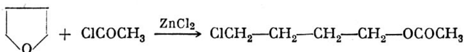
Acidul piromucic formează cristale cu p.t. 133°, ce nu se colorează la aer ca majoritatea celorlalţi derivaţi ai furanului. Se dizolvă greu în apă rece, uşor în apă caldă. Acidul piromucic formează derivaţi funcţionali normali (clorură acidă, anhidridă, esteri, amide). De asemenea poate fi substituit la nucleu prin halogenare, sulfonare şi reacţii Friedel-Crafts.

Acizii furan-carboxilici, întocmai ca nitro-furanii, descrişi mai departe, nu se polimerizează cu acizii tari. Furfurolul are o comportare intermediară.

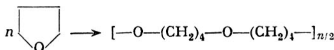
Derivaţi hidrogenaţi ai furanului. Prin hidrogenarea catalitică a furanului şi a derivaţilor săi se obţin compuşi diferiţi, după catalizatorul folosit şi condiţiile de lucru aplicate. Catalizatorul de cupru-crom-oxid hidrogenează, în general, numai grupele nesaturate din catena laterală, în timp ce nichelul, în special nichelul Raney, hidrogenează şi nucleul. La temperatură mai ridicată, toţi catalizatorii produc hidrogenoliza nucleului. Din cauza aceasta este necesar să se efectueze reacţiile de hidrogenare a nucleului furanic în condiţii riguros controlate.

Inelul furanic, cu una sau cu ambele duble legături hidrogenate, se întîlneşte în mulţi compuşi, ca: anhidride (malică), lactone (v. p. 98), semiacetali ciclici (furanoze), vitamina C etc.

1. *Tetrahidrofuranul*, lichid incolor, cu p.f. 65—66°, se obţine din furan prin hidrogenare în prezenţa nichelului (sau din 1,4-butandiol, prin deshidratare; vol. I). Tetrahidrofuranul este miscibil cu apa, etanolul şi eterul în orice proporţie; serveşte ca dizolvant (de ex. pentru reacţii Grignard şi reduceri cu $LiAlH_4$) şi drept punct de plecare pentru numeroase sinteze, de ex. a butadienei şi a acidului adipic (vol. I). Prin tratare cu acid clorhidric la temperatură mai înaltă se formează 1,4-diclorbutan, care reacţionează cu NaCN dînd nitrilul adipic, un intermediar al fabricării fibrei sintetice nylon (v. vol. I). Din tetrahidrofuran şi anhidridă acetică se obţine diacetatul 1,4-butandiolului, care prin hidroliză dă acest glicol. Cu clorura de acetil, tetrahidrofuranul trece în 1-clor-4-acetoxibutan:

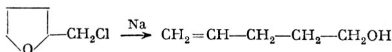


Ca şi alţi eteri, tetrahidrofuranul reacţionează la temperatură joasă cu oxigenul din aer, dînd un peroxid exploziv. În prezenţa clorurii de aluminiu sau a clorurii de fer, activate cu HCl, se transformă în polimeri (H. Meerwein, 1939) utilizaţi ca uleiuri de uns:

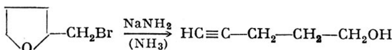


2. *Alcoolul tetrahidrofurfurilic* se obţine prin hidrogenarea furfurolului, cel mai bine cu nichel Raney, la 90°, sau cu cromit de nichel, la 150°, sub presiune de hidrogen. Alcoolul tetrahidrofurfurilic este un lichid incolor, cu p.f. 178°. Este utilizat ca dizolvant, iar esterul său cu acidul oleic ca plastifiant pentru policlorura de vinil.

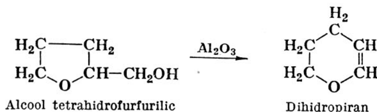
Prin tratare cu clorură de tionil și piridină, alcoolul tetrahidrofurfurilic trece în clorura de tetrahidrofurfuril; sub influența pulberii de sodiu metalic, acest compus se transformă în penten-(4)-ol-(1) (R. Paul, 1935):



Bromura de tetrahidrofurfuril tratată cu amidură de sodiu în amoniac lichid dă în mod similar pentin-(4)-ol-(1):



Deosebit de interesantă este deshidratarea, însoțită de o izomerizare a ciclului, pe care o suferă alcoolul tetrahidrofurfurilic, cînd este trecut peste un catalizator de oxid de aluminiu, la 400° (R. Paul, 1933):

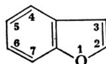


Alcool tetrahidrofurfurilic — Dihidropiran

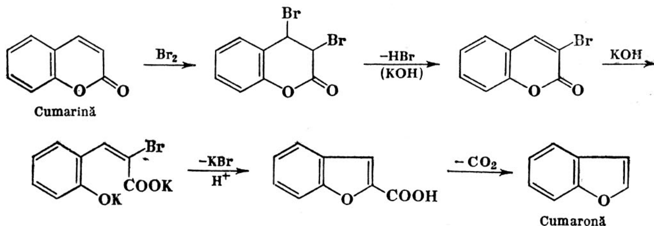
Dihidropiranul astfel obținut și-a găsit numeroase utilizări în sinteze (v. p. 362 și 665).

Cumarona (benzofuranul). Sistemul condensat compus dintr-un inel benzenic și unul furanic, α,β-*benzofuranul*, poartă numele obișnuit de *cumaronă*.

Cumarona (lichid cu p.f. 173°) se găsește în gudroanele cărbunilor de pămînt. Sintetic a fost obținută pornindu-se de la cumarină, care se transformă într-o dibromură, iar aceasta, prin tratare cu hidroxid de potasiu, elimină acid bromhidric și trece în acidul cumaron-α-carboxilic, sau „acidul cumarilic". Prin distilarea acestui acid cu var se obține apoi cumarona (Perkin, Fittig):



Cumaronă

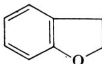


Cumarină

Cumaronă

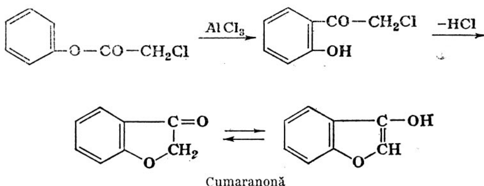
Ca și furanul, cumarona se polimerizează ușor sub influența acizilor, dînd rășină de cumaronă.

Prin hidrogenare, cumarona adiționează ușor doi atomi de hidrogen, dînd *dihidrocumaronă (cumaran)*, cu formula:



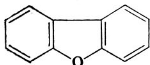
Caracterul nesaturat al cumaronei este mai pronunțat decît al furanului: prin adiție de brom la dubla legătură se formează o dibromură de cumaronă. Cumarona poate da însă și produși de substituție aromatică: prin nitrare se obține 2-nitrocumaronă.

Cumaranona (3-cetocumaranul) se obține din esterul fenilic al acidului cloracetic. Prin tratarea acestuia cu clorură de aluminiu se formează un amestec de *o*- și *p*-hidroxi-cloracetofenone (transpoziție Fries). Separarea lor reușește ușor datorită proprietății *orto*-derivatului de a se antrena cu vapori de apă (legătură chelatică). *o*-Hidroxi-cloracetofenona trece, prin eliminare de acid clorhidric sub acțiunea acetatului de sodiu, în cumaranonă:



Cumaranonă

Cumaranona se dizolvă în hidroxid de sodiu, ceea ce indică tautomerie enol-cetonă, de tipul formulat mai sus. Grupa CH_2 din cumaranonă este deosebit de reactivă și se condensează, de ex. cu aldehide aromatice, dînd benziliden-derivați.



Difenilen-oxid

Difenilen-oxidul *(dibenzofuranul)* conține un sistem ciclic compus din două nuclee benzenice condensate cu unul furanic. Neavînd nici o legătură dublă a nucleului furanic liberă, combinația aceasta nu are nici o tendință de polimerizare și este, dimpotrivă, extrem de stabilă. Marea ei stabilitate se constată și dintr-una din metodele ei de formare, care constă în trecerea difenil-eterului, $(C_6H_5)_2O$, prin tuburi încălzite la roșu. Difenilen-oxidul formează cristale incolore cu p.t. 31° și p.f. 288°.

2. GRUPA TIOFENULUI

Tiofenul este o componentă nelipsită a gudroanelor cărbunilor de pămînt. Din cauza punctului său de fierbere (84,1°), apropiat de al benzenului (80,4°), el distilă împreună cu benzenul, în care se găsește pînă la concentrația de 0,5%. *Metil-tiofenii (tiotolenii)* însoțesc, în mod asemănător, toluenul.

Tiofenul dă, prin tratare cu isatină și acid sulfuric, o colorație albastră închis (reacția indofenină). Reacția aceasta a servit la descoperirea tiofenului. Se credea înainte că reacția indofenină se datorește benzenului. Nereușita unei experiențe de curs, în care se întrebuințase benzen pur, preparat din acid benzoic (vol. I), a făcut pe Victor Meyer (1883) să conchidă că în benzenul provenit din gudroane există, în proporție mică, o altă substanță care dă naștere reacției cu isatina. Cercetarea ulterioară a dus la izolarea tiofenului și la constatarea uimitoarei asemănări între proprietățile acestei combinații și ale benzenului.

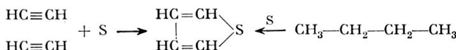
βHC₄——₃CHβ
αHC₅ ₁ ₂CHα
S

Tiofen

Printre cercetătorii care au studiat intens chimia tiofenului se cuvine să fie menționat, după Victor Meyer, W. Steinkopf (1910–1940).

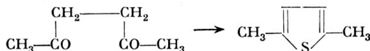
Pentru a îndepărta tiofenul din benzenul brut, acesta se agită cu cantități mici de acid sulfuric; tiofenul se sulfonează cu viteză mai mare decît benzenul (vol. I). Din acidul tiofensulfonic astfel obținut se poate pune în libertate tiofenul prin hidroliză cu acid sulfuric diluat (vol. I).

Metode de preparare. 1. Tiofenul se obține sintetic prin trecerea acetilenei peste pirită încălzită la 300°:

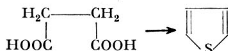


Mai ușor se obține tiofenul trecînd butan (sau butenă, respectiv butadienă) împreună cu vapori de sulf, printr-un tub încălzit la 550–700° (Hansford, Rasmussen, Sachanen, 1948). Din *n*-pentan și izopentan se obțin, în mod similar, α-metiltiofen, respectiv β-metiltiofen.

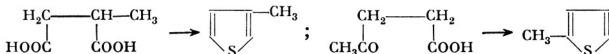
2. O metodă generală pentru formarea nucleului tiofenic constă în încălzirea 1,4-dialdehidelor sau -dicetonelor, a 1,4-ceto-acizilor sau a acizilor 1,4-dicarboxilici, cu așa-numita trisulfură de fosfor (în realitate un amestec de P_4S_3 cu P_4S_7) sau cu pentasulfură de fosfor (P_4S_{10}) (Paal, 1886). Astfel, din acetonilacetonă se obține 2,5-dimetiltiofen:



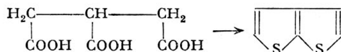
Acidul succinic încălzit cu trisulfură de fosfor dă tiofen:



Acidul metilsuccinic, tratat în mod asemănător, dă β-metiltiofen. Acidul levulic trece în α-metiltiofen:



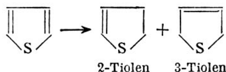
Din acidul tricarbalilic sau din acidul citric se formează prin încălzire cu sulfură de fosfor un compus biciclic, conținînd două inele de tiofen, *tioftenul*:



Proprietăți și reacții. *Tiofenul* este un lichid incolor, cu p.f. 84,1° și p.t. —38°, nemiscibil cu apa, miscibil cu dizolvanții organici; are un miros slab, puțin caracteristic.

1. Dintre toți compușii heterociclici cu inel de cinci atomi, tiofenul se aseamănă cel mai mult cu benzenul, în ce privește comportarea chimică. După cum rezultă din metodele de preparare, tiofenul este stabil la temperatură înaltă, dar în general este mai reactiv față de agenții chimici decît benzenul (v. p. 563). Acizii tari (sulfuric, fosforic), pămînturile montmorilonitice și silicații de aluminiu sintetici la 80—100° polimerizează tiofenul, dînd un trimer și un pentamer. Clorura de aluminiu, introdusă în tiofen lichid, se acoperă imediat cu o rășină amorfă, dezactivîndu-se, așa că excesul de tiofen rămîne netransformat. (Din cauza aceasta, benzenul întrebuințat în reacții Friedel-Crafts trebuie să fie liber de tiofen.) Totuși, în anumite condiții, se pot obține cetone ale tiofenului prin reacții Friedel-Crafts în prezență de $AlCl_3$ (v. p. 580). Potasiul metalic descompune tiofenul cu formare de sulfură de potasiu; sodiul metalic este însă inactiv. Tiofenul suferă autoxidare la lumină.

2. Tiofenul dă *reacții de adiție* asemănătoare cu ale benzenului. Astfel tiofenul reacționează cu sodiu metalic în amoniac lichid conținînd metanol și dă dihidro-derivați, întocmai ca benzenul (Birch, 1950):

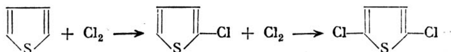


De asemenea, tiofenul poate fi hidrogenat catalitic (v. mai departe).

Tiofenul reacționează cu esterul diazoacetic la fel ca benzenul (vol. I) și adiționează patru atomi de clor la cele două duble legături.

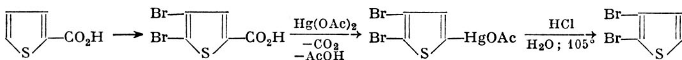
3. *Reacțiile de substituție* electrofilă sînt reacțiile caracteristice ale tiofenului. În aceste reacții, pozițiile α se ocupă întotdeauna cele dintîi atunci cînd sînt libere.

a. Prin introducere de clor în tiofen se formează (alături de produsul de adiție menționat mai sus) 2-clortiofen și 2,5-diclortiofen:

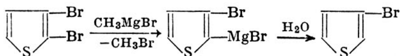


De asemenea, tiofenul, tratat cu brom, trece în 2-bromtiofen, 2,5-dibromtiofen, 2,3,5-tribromtiofen și tetrabromtiofen. Prin bromurarea acidului tiofen-

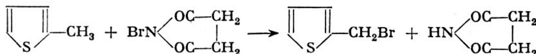
carboxilic se obține acidul 2,3-dibromtiofen-5-carboxilic care poate fi transformat în 2,3-dibromtiofen, în modul următor:



Acest compus trece în 3-bromtiofen, prin următoarele reacții:



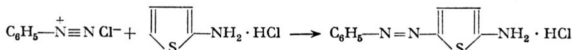
Metil-tiofenii se pot bromura, în catena laterală, cu bromsuccinimidă:



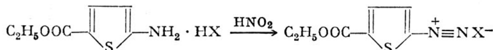
b. Nitro-tiofeni. Tiofenul nu se poate nitra prin metodele obișnuite. Pentru prima oară s-a reușit nitrarea tiofenului prin introducerea unui curent de aer saturat cu vapori de tiofen în acid azotic fumans. Cel mai bine se obține 2-nitrotiofenul prin nitrarea tiofenului cu acid azotic dizolvat într-un amestec de acid acetic cu anhidridă acetică (nitrat de acetil). Continuînd nitrarea se obține 2,5-dinitrotiofen (90—95%) alături de 2,4-dinitrotiofen (5—10%).

2- și 3-Nitrotiofenii sînt substanțe cristalizate (p.t. 46,5° și 79°) cu miros amintind pe al nitrobenzenului.

c. Amino-tiofeni. 2- și 3-Aminotiofenii, obținuți prin reducerea nitro-tiofenilor, sînt substanțe distilabile numai în atmosferă de gaz inert; la aer se rezinifică. Nu pot fi diazotați, dar pot cupla cu diazo-derivați aromatici:



În schimb amino-tiofenii substituiți cu grupe atrăgătoare de electroni se diazotează la fel ca aminele aromatice, iar sărurile de diazoniu obținute cuplează normal cu β-naftol:



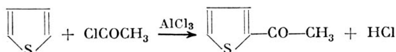
Hidroxi-tiofenii simpli sînt la fel de nestabili ca amino-tiofenii.

d. Alchilarea nucleului tiofenic se poate face cu olefine și diferiți catalizatori (ca BF_3, H_2SO_4 de 80%, $SnCl_4$ și chiar $AlCl_3$), sau cu alcooli și $ZnCl_2$. Reacția de clorometilare (vol. I) este de asemenea aplicabilă în grupa tiofenului.

Spre deosebire de reacțiile de nitrare și bromurare care au loc practic numai în pozițiile α, reacțiile de alchilare conduc la un amestec de părți aproximativ egale de α- și β-alchil-tiofeni. (Această derogare de la regula generală a

priorității substituției în pozițiile α coincide cu formarea de izomeri *meta*, în proporție mare, la alchilarea alchil-benzenilor.)

e. Cetonele tiofenului se obțin prin reacția Friedel-Crafts:

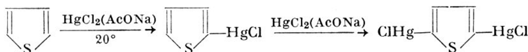


Pentru a evita polimerizarea tiofenului sub influența clorurii de aluminiu, se prepară întîi complexul acestei cloruri cu clorura acidă (vol. I) și se adaugă tiofenul la sfîrșit. De asemenea se poate folosi ca dizolvant nitrobenzenul care dă cu clorura de aluminiu un complex, în care activitatea clorurii de aluminiu este atenuată. Sînt de asemenea folosite pentru obținerea cetonelor unele variante ale reacției Friedel-Crafts (de ex. înlocuirea clorurii de aluminiu prin $SnCl_4$ sau $ZnCl_2$, sau prin BF_3 în prezență de anhidride ale acizilor). Cetonele tiofenului, cunoscute în număr mare, servesc ca materii prime pentru mulți alți derivați ai acestui sistem heterociclic.

Acizi carboxilici ai tiofenului se obțin din acetil-tiofeni prin oxidare cu hipocloriți și prin diferite alte metode, cunoscute din seria benzenului.

4. *Derivați organo-metalici ai tiofenului.* Halogeno-tiofenii formează cu magneziul compuși organo-magnezieni, comportîndu-se în această privință la fel ca halogeno-benzenii.

Deosebit de ușor se obțin derivații mercurați ai tiofenului, prin tratare cu acetat mercuric sau cu clorură mercurică, în prezența acetatului de sodiu (pentru neutralizarea acidului clorhidric rezultat):



Prin tratare cu acizi tari, grupa HgCl este înlocuită cu hidrogen; prin tratare cu Br_2 sau I_2 ea este înlocuită cu Br sau I.

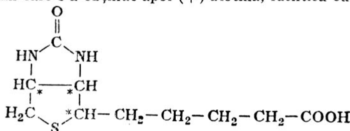
5. *Derivați hidrogenați ai tiofenului.* S-a crezut multă vreme că hidrogenarea catalitică a tiofenului nu este posibilă din cauza otrăvirii catalizatorilor (benzen cu un conținut de 1% tiofen nu poate fi hidrogenat cu platină sau nichel; nichelul Raney poate fi folosit pentru eliminarea ultimelor urme de tiofen din benzen).

Totuși, tiofenul se hidrogenează cu paladiu depus pe cărbune (Mozingo, 1945) sau cu sulfură de molibden la 200° și 200 at, obținîndu-se tetrahidrotiofen. Hidrogenarea în condiții energice duce la eliminarea completă a sulfului din moleculă și la formarea unei hidrocarburi saturate. Reacția aceasta a fost folosită pentru stabilirea structurii la unii omologi ai tiofenului.

Tetrahidrotiofenul (tiofanul) este un lichid cu p.f. 119° și cu un miros pătrunzător, foarte neplăcut. Spre deosebire de tiofen și de majoritatea derivaților săi, tetrahidrotiofenul trece prin oxidare într-o sulfonă. Din unele petroluri au fost izolați numeroși omologi ai tetrahidrotiofenului.

Biotina este o vitamină hidrosolubilă din grupa factorilor de creștere numiți Bios [1], care controlează diviziunea celulară. Biotina este indispensabilă înmulțirii drojdiilor și a altor microorganisme. Este mult răspîndită în vegetale și animale, dar pretutindeni în concentrații foarte mici. Rolul biotinei în organismul omenesc nu este încă bine lămurit, se știe însă că ea este necesară pentru funcționarea normală a pielii (vitamină H).

Biotina a fost izolată cristalizată, de Kögl (1936), din gălbenușul de ou și mai tîrziu, de du Vigneaud, din ficat. Structura a fost stabilită prin reacții de degradare și prin mai multe sinteze ale biotinei racemice, din care s-a obținut apoi (+)-biotina, identică cu cea naturală:



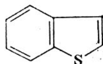
Biotină

Molecula biotinei conține trei atomi de carbon asimetrici. Sînt deci posibili opt stereoizomeri optic activi, formînd patru racemici. În biotina naturală cele două inele sînt unite între ele prin valențe *cis*.

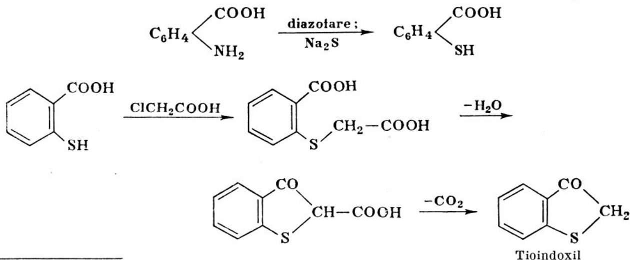
Tionaftenul (benzotiofenul). Sistemul biciclic compus dintr-un inel benzenic condensat cu un inel tiofenic are proprietăți asemănătoare naftalinei (miros; p.f. 221°; p.t. 32°).

Tionaftenul este un produs sintetic, fără întrebuințări practice. Unii derivați ai săi servesc însă la fabricarea unor coloranți importanți.

3-*Hidroxitionaftenul*, numit și *tioindoxil* din cauza marii sale asemănări cu derivatul corespunzător al indolului (v. indoxilul), se prepară pornindu-se de la acidul antranilic, care se transformă prin diazotare și tratare cu sulfură de sodiu sau cu alți reactanți similari în *acid tiosalicilic.* Acesta se condensează cu acid cloracetic și apoi se ciclizează prin încălzire cu hidroxid de sodiu. Acidul astfel obținut fiind un acid β-cetonic se decarboxilează ușor și dă tioindoxil (cristale incolore cu miros de naftol; p.t. 71°):



Tionaften



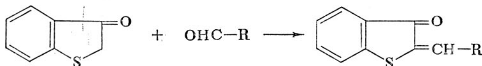
Tioindoxil

[1] Numele acesta datează dintr-o epocă în care structurile substanțelor respective nu erau încă cunoscute. Grupa factorilor Bios cuprinde: *mezo*-inozitolul (Bios I; vol. I), biotina (Bios II), acidul pantotenic (Bios III) și tiamina (v. acolo).

La tioindoxil se observă o tautomerie, potrivit următoarelor formule:



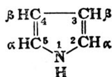
Se cunosc derivați și reacții ale ambelor forme. Astfel tioindoxilul cuplează cu săruri de diazoniu și dă cu acidul azotos un nitrozo-derivat, întocmai ca naftolii. Pe de altă parte, tioindoxilul se condensează cu aldehidele și cu cetonele dînd combinații colorate:



Printre combinațiile de felul acesta, numite *tioindigoide*, se numără cîțiva coloranți importanți.

3. GRUPA PIROLULUI

Pirolul are o importanță deosebită fiindcă din el derivă colorantul roșu al sîngelui și cel verde al frunzelor. În natură se găsesc și numeroși derivați hidrogenați ai pirolului conținînd inelul pirolidinic, ca de ex. prolina și hidroxiprolina din clasa amino-acizilor și alcaloizii: stahidrina, higrina, cuschigrina, nicotina, cocaina etc.



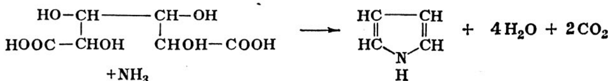
Pirol

Cunoștințele noastre despre chimia pirolului, în special despre coloranții din frunze și sînge, le datorăm în mare parte lucrărilor lui Hans Fischer (1917—1945).

Pirolul își trage numele (ulei roșu) de la o veche reacție de recunoaștere, care constă în introducerea în vapori de pirol a unei surcele de brad udată cu acid clorhidric; lignina din lemn se colorează roșu.

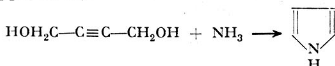
Origine și sinteze. 1. Pirolul se găsește în cantități mici în gudroanele cărbunilor de pămînt (F. Runge, 1834) și, în cantități ceva mai mari, alături de omologii săi, în gudroanele rezultate de la distilarea distructivă a unor materiale bogate în proteine, cum sînt oasele și coarnele.

2. Sintetic, pirolul se prepară prin distilarea uscată a sării de amoniu a acidului mucic (obținut la rîndul său prin oxidarea lactozei cu acid azotic):

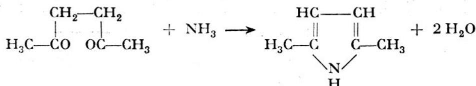


Dacă se pornește de la sarea acidului mucic cu o amină primară, se obțin derivați substituiți la azot ai pirolului; cu metilamină se formează astfel N-metilpirolul, cu anilină N-fenilpirolul etc.

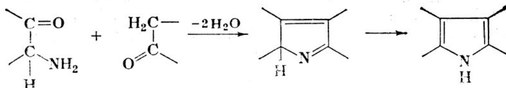
3. O altă sinteză a pirolului pornește de la butindiol (vol. I) și amoniac, la presiune (W. Reppe, 1941):



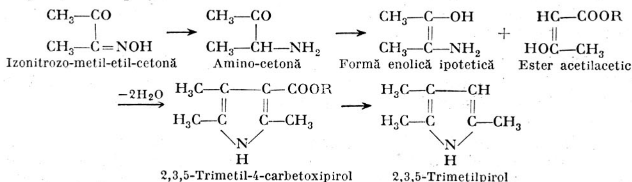
4. Omologii pirolului, în special metilpirolii, se obțin prin diferite metode sintetice. Una dintre ele constă în tratarea compușilor 1,4-dicarbonilici (folosiți și în sintezele de furani și tiofeni, v. p. 567 și 577) cu amoniac sau cu o amină primară (Paal, Knorr, 1885):



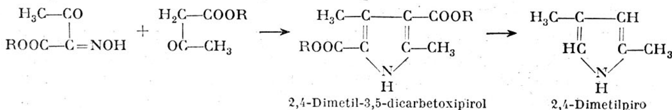
5. Aplicații întinse pentru obținerea de omologi ai pirolului are *sinteza lui L. Knorr* (1911) constînd din condensarea unei α-amino-cetone cu o cetonă:



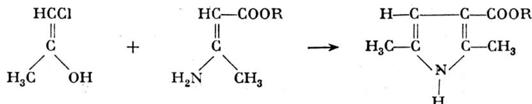
Mult mai bine decît cetonele simple reacționează esterii β-cetonici sau β-dicetonele; în locul amino-cetonelor se utilizează de obicei α-izonitrozo-cetone (vol. I), care se reduc cu zinc, în soluție de acid acetic, în prezența esterului β-cetonic sau a β-dicetonei. Se obțin astfel esteri ai acizilor metilpirolilor sau cetone ale metilpirolilor. Acizii obținuți prin hidroliză se decarboxilează ușor la încălzire, dînd metilpiroli, după cum se vede din următoarele exemple ($R = C_2H_5$):



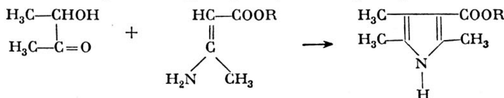
Dacă se aplică această metodă la esterul izonitrozo-acetilacetic (p. 76), se obține, în mod asemănător, un dimetilpirol:



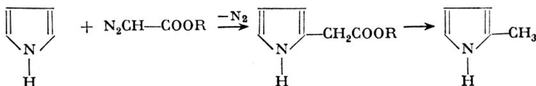
6. Prin tratarea cloracetonei cu ester acetilacetic și amoniac se obține 2,5-dimetil-3-carbetoxipirol (A. Hantzsch, 1890). Intermediar se formează, fără îndoială, ester β-aminocrotonic:



7. Condensarea α-hidroxi-cetonelor cu ester β-aminocrotonic duce la acizi carboxilici ai metil-pirolilor (Nenițescu, I. Necșoiu și M. Zalman, 1956):



8. Se pot obține derivați metilați ai pirolului, pornind de la pirol sau de la omologi ai lui, prin condensare cu ester diazoacetic; întîi se formează esterii acizilor piril-acetici care după saponificare se decarboxilează ușor la încălzire (Nenițescu și E. Solomonica, 1931):



9. Se mai pot obține derivați alchilați ai pirolului pornindu-se de la aldehidele sau cetonele pirolului, prin reducere după metoda Kijner-Wolff.

Proprietăți și reacții. *Pirolul* proaspăt distilat este un lichid incolor, cu p.f. 130° și miros caracteristic. La aer și la lumină se colorează repede roșu-brun; cu timpul se rezinifică.

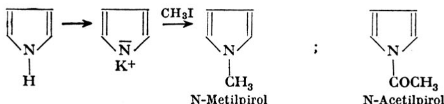
1. Pirolul este o bază extrem de slabă (v. și p. 564). Din cauza aceasta nu dă săruri cuaternare de amoniu la tratare cu halogenuri de alchil. Alchilpirolii sînt baze puțin mai tari, dar esterii și cetonele pirolice sînt baze mai slabe decît pirolul nesubstituit.

Acizii tari rezinifică pirolul imediat, transformîndu-l într-un polimer, cu compoziția aproximativă $(C_4H_5N)_3 \cdot HCl$. Omologii pirolului, de exemplu metilpirolii, sînt mai stabili față de acizi decît pirolul; cu acizi concentrați formează dimeri.

În multe din reacțiile lor, pirolii se aseamănă mult cu fenolii, după cum se vede din următoarele exemple.

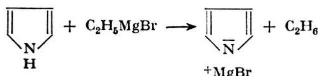
2. Pirolul reacționează cu potasiu metalic și chiar cu hidroxid de potasiu anhidru, la cald, dînd *pirolatul de potasiu.* Sodiul metalic reacționează mult mai încet, iar hidroxidul de sodiu practic deloc; cu amidura de sodiu se obține însă pirolat de sodiu. Acești compuși metalici se hidrolizează cu apa, rege-

nerînd pirolul. Pirolatul de potasiu reacționează cu halogenuri de alchil sau cu cloruri acide dînd derivați substituiți la azot ai pirolului:

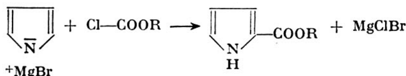


N-Metilpirol N-Acetilpirol

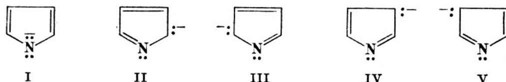
Comportarea aceasta, de acid slab, a pirolului și a derivaților săi se manifestă și față de compușii organo-magnezieni care sînt descompuși de către piroli, cu formarea unor derivați magnezieni ai acestora:



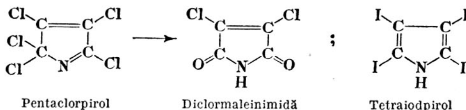
Prin tratarea derivaților magnezieni ai pirolilor cu cloruri acide, cum sînt clorura de acetil sau cloroformiatul de etil, se formează derivați substituiți la carbon ai pirolului:



Din această cauză s-a admis că, în acești compuși organo-magnezieni, magneziul este legat de carbon. Mai probabil este că unirea magneziului de pirol este electrovalentă, în modul indicat în formulele de mai sus, repartiția electronilor în anionul pirolic fiind reprezentată predominant prin structurile II și III;

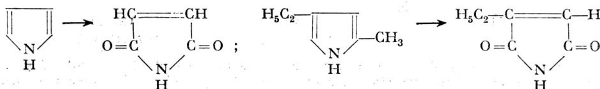


3. *Halogenii* reacționează energic cu pirolul, așa că pentru a evita rezinificarea este necesar să se lucreze în soluție diluată. Prin acțiunea clorului se obține astfel *tetraclorpirolul* (p.t. 110°). *α-Clorpirolul* și *α,α'-diclorpirolul* se obțin prin acțiunea clorurii de sulfuril asupra pirolului în soluție eterică. Acești compuși sînt nestabili și se descompun repede, de aceea nu au utilizări în sinteze. Clorurarea totală prin acest procedeu duce la pentaclorpirol, un derivat al formei piroleninice (v. mai departe). Structura aceasta rezultă din faptul că hidroliza cu apă caldă duce la diclormaleinimidă:


Pentaclorpirol Diclormaleinimidă Tetraiodpirol

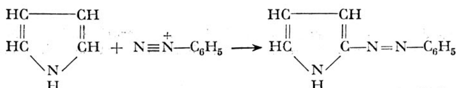
Tetraiodpirolul, numit şi *iodol*, se obţine prin tratarea pirolului cu iod, în prezenţa alcaliilor; formează cristale galbene, inodore, care se descompun pe la 140°.

4. Prin *oxidarea* pirolului cu acid cromic se obţine *maleinimidă*. Alchilpirolii reacţionează la fel, păstrîndu-se numai substituenţii din poziţiile β:



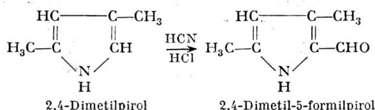
Se cunosc nitrozo-, nitro-, amino- şi hidroxi-derivaţi ai pirolilor. Toţi aceşti compuşi sînt nestabili sau puţin studiaţi.

5. Pirolul cuplează, ca şi fenolii, cu derivaţi diazoici aromatici şi dă coloranţi azoici:



În aceste reacţii şi în toate celelalte reacţii de substituţie ale nucleului pirolic, noul substituent intră în poziţiile α. Dacă acestea sînt ocupate se substituie poziţiile β.

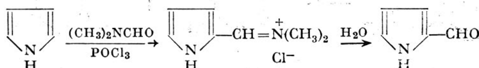
6. *Aldehidele din seria pirolului* sînt materii prime importante pentru sinteza porfirinelor. Aldehidele omologilor pirolului se obţin, după H. Fischer, prin tratarea pirolilor cu acid cianhidric şi acid clorhidric uscat (v. metoda Gattermann pentru prepararea aldehidelor fenolice):



Înlocuind în această reacţie acidul cianhidric prin nitrili, se obţin cetone ale pirolilor (reacţie Hoesch).

Metodele acestea nu se pot aplica la prepararea aldehidei pirolului propriu-zis, fiindcă pirolul se rezinifică imediat ce vine în contact cu acizii. α-Aldehida pirolului (α-formilpirolul) se obţine cu randament mic din pirol şi cloroform, în prezenţa hidroxidului de sodiu, după metoda Reimer şi Tiemann de preparare a aldehidelor fenolice.

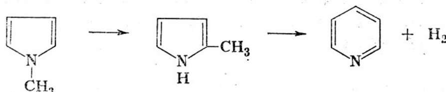
Rezultate foarte bune se obţin însă prin reacţia Vilsmeier (vol. I) cu dimetilformamidă şi oxiclorură de fosfor:



Aldehidele pirolice sînt substanțe cristalizate, incolore, care dau cele mai multe dintre reacțiile grupei aldehidice. Ele formează oxime și se condensează cu acid malonic.

7. *Acizii pirolului* se obțin sub formă de esteri, fie prin sinteze ale ciclului pirolic, cum este sinteza Knorr (v. mai sus), fie prin intermediul compușilor magnezieni ai pirolilor. La topire, acizii pirolului se decarboxilează, asemănîndu-se în aceasta cu acizii fenolici. Interesant este faptul că se decarboxilează ușor, la încălzire, și acizii piril-acetici, menționați mai sus.

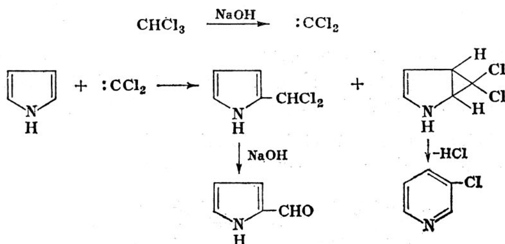
8. *Reacții de izomerizare, lărgire și deschidere a inelului pirolic.* Prin încălzirea energică a derivaților N-substituiți ai pirolului, de ex. la trecerea derivaților alchilați ai pirolului prin tuburi înroșite, se produc două feluri de transformări: *a.* grupa alchilică migrează de la atomul de azot la un atom de carbon; *b.* se produce o *lărgire a ciclului* și se formează derivați ai piridinei:



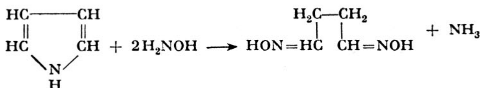
Atomul de carbon legat de azot sau în poziția α se regăsește în poziția β a piridinei. Dacă, de ex., se supune pirogenării N-benzilpirol, se obține β-fenilpiridina:



O lărgire asemănătoare a ciclului se produce și în condițiile relativ blînde ale reacției Reimer-Tiemann (v. mai sus). În această reacție se formează, alături de α-pirol-aldehidă, și β-clorpiridină. Mecanismul acestei reacții comportă probabil apariția intermediară a diclorcarbenei (vol. I):

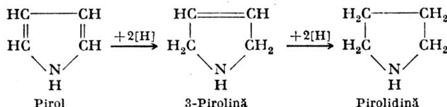


La tratarea pirolului cu hidroxilamină, în mediu alcalin, are loc o *deschidere a ciclului*, şi se obţine dioxima unui derivat 1,4-dicarbonilic (G. Ciamician). Din pirol se formează astfel succindialdoxima:



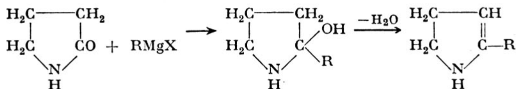
Derivaţi hidrogenaţi ai pirolului. Dihidro-pirolii se numesc *piroline*, iar tetrahidro-pirolii, *pirolidine.*

1. Prin reducerea pirolului cu pulbere de zinc şi acid acetic se obţine 3-*pirolina*. Reducerea energică, cu acid iodhidric şi fosfor, la 250°, sau hidrogenarea cu nichel, în fază gazoasă la 200°, sau cu platină în soluţie de acid acetic, duce la *pirolidină:*



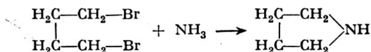
Poziţia dublei legături între atomii 3—4, în pirolină, a fost stabilită prin ozonizare, care duce la acidul aminodiacetic, $HN(CH_2COOH)_2$.

2. 2-Pirolinele au fost obţinute prin diferite metode sintetice, de exemplu prin acţiunea compuşilor organo-magnezieni asupra α-pirolidonei:

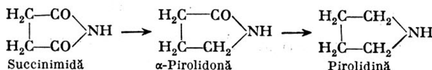


2-Pirolinele sînt mai puţin stabile decît 3-pirolinele. Ele se rezinifică în contact cu aerul şi sînt reduse uşor la pirolidine, prin tratare cu staniu şi acid clorhidric. 3-Pirolinele dimpotrivă nu se rezinifică şi se reduc greu.

3. Pirolidina se mai poate obţine din 1,4-diaminobutan (putrescină) sau din 1,4-dibrombutan şi amoniac (sau *p*-toluensulfonamidă):

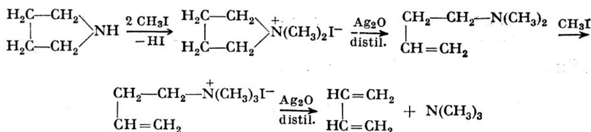


O altă metodă constă în reducerea electrolitică a succinimidei, cu un catod de plumb, în soluție de acid sulfuric:



Pirolidina este un lichid incolor, cu p. f. 88° și un miros amoniacal puternic, miscibil cu apa și cu dizolvanții organici. Este o bază tare, dînd reacțiile normale ale unei amine secundare alifatice.

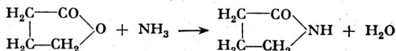
Inelul pirolidinic se poate deschide prin metoda metilării totale și a degradării după Hofmann, obținîndu-se butadienă:



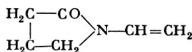
Pornindu-se de la 3-metilpirolidină se obține în mod similar 2-metilbutadienă (izopren).

O altă metodă pentru deschiderea inelului pirolidinic constă în benzoilare și tratare cu pentaclorură de fosfor, obținîndu-se 1,4-diclorbutan (vol. I, Cloruri de imidoil).

4. α-*Pirolidona*, lactama acidului γ-aminobutiric, este un lichid cu p.f. 245° (p.t. 24,5°). În afară de metoda menționată mai sus, mai servește pentru obținerea α-pirolidonei reacția γ-butirolactonei cu amoniac lichid, la 200° și 200 at (W. Reppe, 1945):

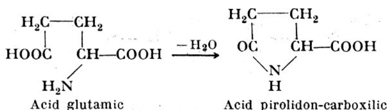


α-Pirolidona se vinilează prin tratare cu acetilenă, sub o presiune de 20 at, în prezența alcaliilor, obținîndu-se N-*vinilpirolidonă*:



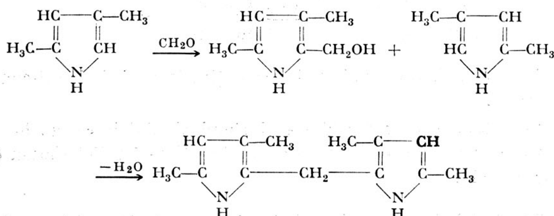
Acest compus se polimerizează, după schema vinilică, cu apă oxigenată drept promotor. *Polivinilpirolidona* astfel obținută formează în apă o soluție coloidă, care se utilizează ca înlocuitor pentru plasmă sanguină.

Acidul pirolidon-carboxilic (acidul piroglutamic) este interesant prin ușurința cu care se formează din acidul glutamic, anume cînd se încălzește acesta, la 150°:

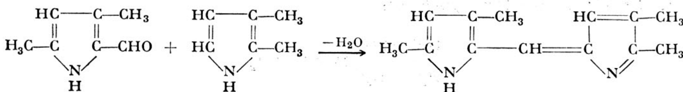


În natură, în special în vegetale, se găsesc cîțiva derivați ai pirolidinei (cum sînt alcaloizii nicotina, cocaina etc.). Doi amino-acizi importanți, izolați din proteinele naturale, *prolina* (acidul pirolidin-α-carboxilic) și *hidroxiprolina*, sînt de asemenea derivați ai pirolidinei (v. acolo).

Dipiril-metani și coloranți dipiril-metenici. Prin condensarea derivaților pirolului cu formaldehidă, în mediu alcalin, se formează alcooli primari; în mediu acid iau naștere *dipiril-metani*:

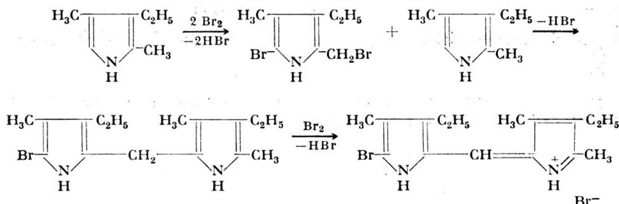


Comportarea aceasta amintește pe a fenolilor (vol. I). Dipiril-metanii sînt combinații cristalizate, incolore. Prin oxidare cu clorură ferică sau dicromat, dipiril-metanii elimină doi atomi de hidrogen și trec în *dipiril-metene* sau *pirometene*. Aceste combinații se pot obține și direct prin condensarea în mediu acid a aldehidelor pirolice cu un derivat pirolic:



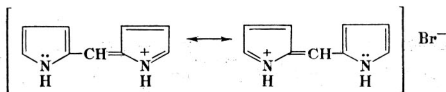
Se mai pot obține pirometene simetrice prin condensarea pirolilor substituiți, cu acid formic sau cu ortoformiat de etil în prezența unui acid tare.

Pirometene bromurate se obțin ușor prin acțiunea bromului asupra unor derivați pirolici, substituiți cu H și CH_3 în α și α':



Pirometenele sînt galbene sau portocalii. Ele au caracterul unor baze monoacide tari, formînd săruri frumos cristalizate. Aceste săruri trec ușor prin tratare cu alcalii în baze libere (anhidrobaze), deosebindu-se prin aceasta de coloranții di- și trifenilmetanici care, tratați în mod similar, dau baze carbinolice.

Pirometenele cu substituenți diferiți în cele două inele ar trebui să existe în două forme izomere, după cum inelul din dreapta sau cel din stînga adoptă forma piroleninică. O izomerie de acest fel nu a fost însă observată. Cu alte cuvinte, nu se poate preciza care dintre inele are forma pirolică și care pe cea piroleninică. În sărurile pirometenelor, există rezonanță între două structuri limită, deosebindu-se numai prin pozițiile unor perechi de electroni (comparați cu coloranții azometinici și cianinici):

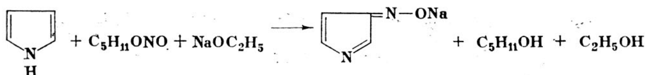


În bazele libere respective ar trebui să existe deci tautomerie, între două forme deosebindu-se și prin poziția atomului de hidrogen; acesta poate fi situat fie la unul, fie la celălalt dintre atomii de azot. Cum la pirometenele substituite diferit în cele două nuclee nu s-au putut izola forme tautomere, transformarea formei labile în cea stabilă se produce probabil extrem de repede:

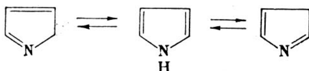


După cum se vede, în formulele bazelor libere ale pirometenelor unul din inelele pirolice apare într-o formă izomeră, *forma piroleninică* (numită și *formă pirolenică*). Această formă se întîlnește și în unii compuși monociclici, cum sînt de ex. sărurile de sodiu ale izonitrozo-

pirolilor, obţinute din piroli, nitrit de amil şi etoxid de sodiu (compuşii liberi respectivi sînt, de obicei, foarte nestabili):

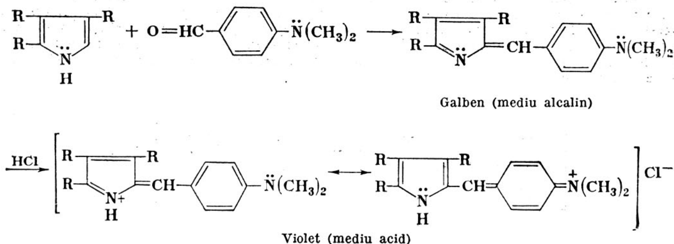


Nu există însă nici un indiciu experimental pentru existenţa unor forme piroleninice tautomere, de felul următor, la pirolii simpli:



Reacţiile care s-ar putea interpreta prin apariţia intermediară a unei asemenea forme sînt, cu mare probabilitate, reacţiile în care una din structurile limită (v. formularea lor la p. 563) intervine cu o pondere mare.

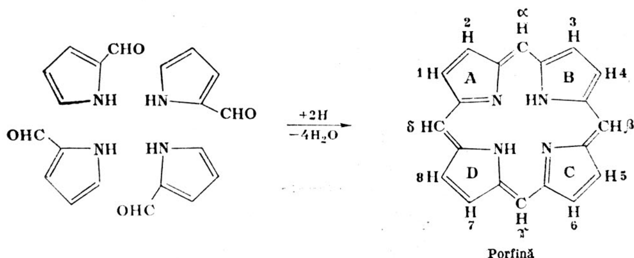
Reacţia lui P. Ehrlich, pentru identificarea compuşilor pirolici, constă într-o coloraţie violetă produsă de *p*-dimetilamino-benzaldehidă, în mediu acid. Reacţionează acei compuşi pirolici care au cel puţin o grupă CH liberă la nucleu:



Cationul intens colorat al produsului de condensare este mezomer între două structuri dintre care predomină, probabil, cea chinoidă.

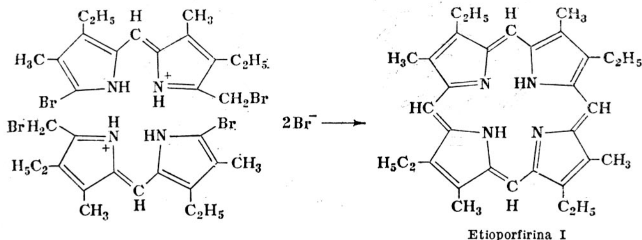
Compuşi pirolici macrociclici. Coloranţii din sînge şi frunze au o structură neobişnuită, moleculele lor conţinînd un sistem de patru inele pirolice, unite între ele în poziţiile α prin patru grupe CH. Acest sistem „macrociclic" a fost numit *porfină*. Porfina conţine opt atomi de hidrogen (în poziţiile β ale nucleelor pirolice). Aceştia pot fi substituiţi prin alchili sau alte grupe; rezultă astfel *porfirine*. Un număr mare de porfirine au fost izolate din coloranţii sîngelui şi ai frunzelor, după cum se va arăta mai departe; multe porfirine au fost obţinute sintetic.

Porfina a fost sintetizată prin încălzirea α-pirolaldehidei cu acid formic (catalizator acid de deshidratare și simultan donor de hidrogen) (H. Fischer, 1935):



Porfină

Multe sinteze ale porfirinelor pornesc de la pirometene. Astfel, etioporfirina I se obține din brompirometena descrisă mai sus, bromurată la grupa metil și tratată cu acid formic la fierbere (H. Fischer și J. Klarer, 1926):



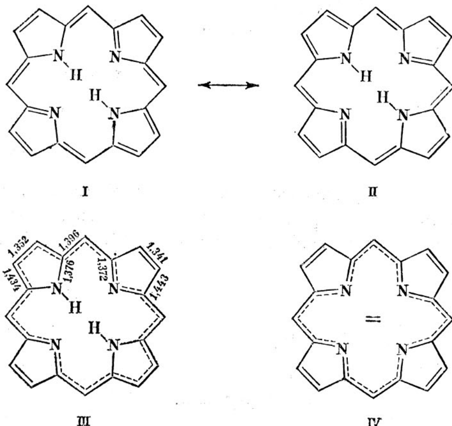
Etioporfirina I

Porfina formează cristale colorate roșu închis, greu solubile, ce nu se topesc pînă la 360° și se descompun deasupra acestei temperaturi. Porfina și derivații ei sînt compuși stabili, cu *caracter aromatic*. Porfirinele pot fi sulfonate cu oleum și nitrate cu acid azotic deosebindu-se astfel de pirolii simpli. De asemenea dau cetone prin reacția Friedel-Crafts.

Porfina și derivații ei formează combinații complexe cu metalele cum sînt ferul, magneziul, cuprul și vanadiul. În aceste combinații, metalul înlocuiește cei doi atomi de hidrogen ai azotului și este legat de toți patru atomii de azot (v. formula heminei, mai departe).

Structura nucleului porfinic. O analiză cristalografică cu raze X, recentă, a porfinei, tetra-*n*-propil-porfinei și tetrafenil-porfinei (B. M. L. Chen, A. Tulinsky, 1972) a arătat că nucleul porfinic este plan și are dimensiunile redate în formula III. Cei doi atomi de hidrogen din interiorul ciclului sînt localizați la doi din cei patru atomi de azot și, din această cauză, în moleculă apar două perechi de nuclee pirolice diferite. (Spre deosebire de o concepție anterioară, după care acești atomi de hidrogen erau repartizați ca patru „semihidrogeni" la toți cei patru atomi de azot.)

Structura porfinei poate fi explicată prin două structuri limită dominante, I și II. Conform acestor structuri, 18 electroni π (număr corespunzînd regulii lui Hückel) sînt delocalizați, iar patru electroni se găsesc în două legături duble localizate, ca în formula III.



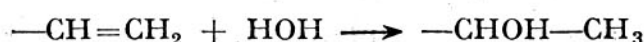
În dianionul porfinei, care se regăsește în complecșii metalici, se realizează un sistem aromatic cu 18 electroni π, indicat cu linii punctate în formula IV.

Colorantul sîngelui. 1. *Hemul și hemina.* Colorantul sîngelui *hemoglobina* este o cromoproteidă compusă dintr-o proteină, globina, și colorantul propriu-zis, *hemul*, $C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$ (v. p. 436). Hemul este o combinație a *protoporfirinei*, $C_{34}H_{34}O_4N_4$, cu fer bivalent legat complex. Hemul este extrem de nestabil.

Prin tratarea hemoglobinei, la cald, cu acid acetic și clorură de sodiu are loc, pe lîngă separarea hemului de globină, și oxidarea ferului legat complex, la starea trivalentă. Se obțin astfel cristalele frumoase, roșii, stabile ale *heminei*. Aceasta are formula brută $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ și conține clor ionizat. *Hematina*, mai puțin stabilă, conține fer trivalent ca și hemina, iar ionul Cl este înlocuit prin OH. Combinația hematinei cu globina poartă numele de methemoglobină.

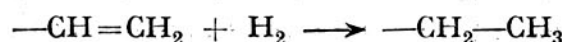
Hemina a servit ca punct de plecare pentru cercetarea structurii colorantului din sînge, întreprinsă la începutul acestui secol de M. Nencki, W. Küster, O. Piloty şi R. Willstaetter şi desăvîrşită în perioada 1920—1945 de H. Fischer.

2. *Porfirine.* Pentru eliminarea fierului din hemină, aceasta se tratează cu acizi şi metale (Pd sau mai bine Fe); se formează astfel *protoporfirină.* În condiţii puţin diferite, tratarea heminei cu acizi produce, pe lîngă eliminarea fierului, adiţia a două molecule de apă, obţinîndu-se *hematoporfirina.* Adiţia apei are loc la cele două catene laterale vinilice ale protoporfirinei (v. formula completă mai departe):



$$—CH{=}CH_2 + HOH \longrightarrow —CHOH—CH_3$$

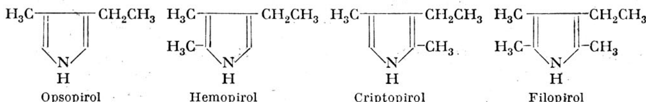
Mesoporfirina, $C_{34}H_{38}O_4N_4$, se obţine prin reducerea blîndă a heminei sau a protoporfirinei cu acid iodhidric sau catalitic. În această porfirină, cele două grupe vinil ale protoporfirinei sînt înlocuite cu grupe etil:



$$—CH{=}CH_2 + H_2 \longrightarrow —CH_2—CH_3$$

Etioporfirina, $C_{32}H_{38}N_4$, se formează din mesoporfirină, prin eliminarea a două molecule de CO_2, la încălzire cu hidroxizi alcalini.

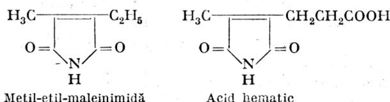
3. La stabilirea structurii heminei şi a protoporfirinei au fost de mare ajutor *degradările* reductive şi oxidative ale moleculei. Prin tratarea energică a heminei cu acid iodhidric concentrat se obţin opt substanţe, patru alchil-piroli, numiţi *hemopiroli,* şi patru acizi carboxilici. Cei patru hemopiroli au următoarele formule, determinate prin sinteză:



Cei patru *acizi hemopirol-carboxilici* derivă din hemopiroli, şi anume conţin grupa carboxil în prelungirea grupei etil.

Hemopirolii au, după cum se vede, în poziţiile β aceiaşi substituenţi, metil şi etil, iar acizii posedă, în aceste poziţii, o grupă metil şi un rest de acid propionic; sînt substituite deosebit numai poziţiile α.

Prin oxidarea mesoporfirinei cu acid cromic se obţine *metil-etil-maleinimidă* şi aşa-numitul *acid hematic.* Aceşti produşi de degradare conţin, în poziţiile β, aceiaşi substituenţi ca hemopirolii şi acizii hemopirol-carboxilici. Prin oxidarea, în acelaşi mod, a heminei sau a protoporfirinei se formează numai acid hematic.

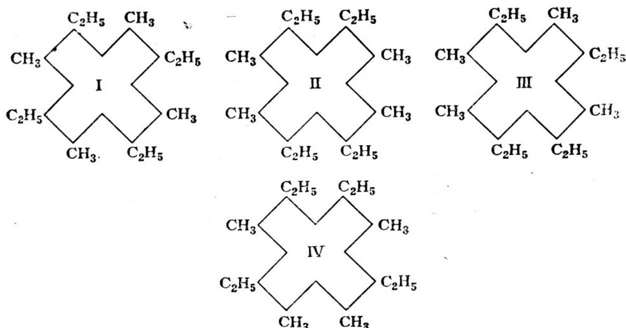


S-a conchis de aici că cele patru nuclee pirolice, care alcătuiesc nucleul protoporfirinei, sînt legate între ele prin grupe CH, în pozițiile α. Aceste grupe apar ca grupe CH_3, în pozițiile α ale pirolilor rezultați la reducere; faptul că rezultă toți cei patru piroli posibili dovedește că ruperea reductivă a nucleului porfinic are loc, cu probabilitate egală, la toate legăturile posibile. Oxidarea are loc tot numai în poziția α. Nucleele pirolice care conțin o grupă vinil în poziția β, cum este cazul la hemină și la protoporfirină, se distrug complet la oxidare; de aceea, din acești compuși se obține numai acid hematic.

Mai rezultă din aceste reacții de degradare că toate cele patru nuclee pirolice din molecula heminei, respectiv a protoporfirinei, conțin în poziția β o grupă metil; două din aceste nuclee conțin în poziția β' un rest de acid propionic, iar celelalte două, o grupă care trece prin adiția a doi atomi de hidrogen în etil; aceasta nu poate fi decît o grupă vinil.

Prin aplicarea degradării reductive cu acid iodhidric la etioporfirină se obțin numai hemopirolii formulați mai sus, dar cu randament dublu; oxidarea etioporfirinei duce numai la metil-etil-maleinimidă. De aici rezultă că fiecare din cele patru inele pirolice ale etioporfirinei conține, în pozițiile β, o grupă metil și o grupă etil.

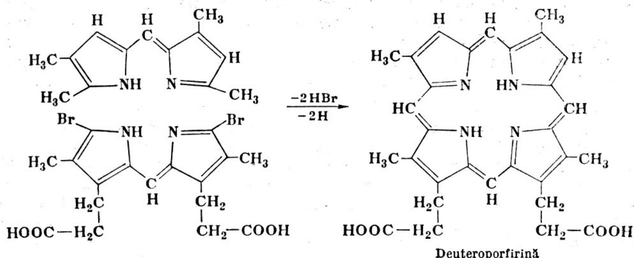
4. *Sinteze.* Sînt patru etioporfirine izomere posibile, corespunzînd următoarelor formule simplificate:



Sinteza etioporfirinei I a fost formulată mai sus. Prin metode similare au fost sintetizate și celelalte trei etioporfirine. Etioporfirina III s-a dovedit identică cu cea obținută din hemina naturală. În modul acesta s-au stabilit pozițiile catenelor laterale și în compușii precursori ai etioporfirinei, mesoporfirina și protoporfirina.

Structura protoporfirinei și totodată a heminei a fost stabilită printr-o sinteză ce pornește de la o tetrametil-pirometenă menționată mai sus și

de la o pirometenă bromurată. Prin topirea acestora cu acid succinic se obține *deuteroporfirina*:

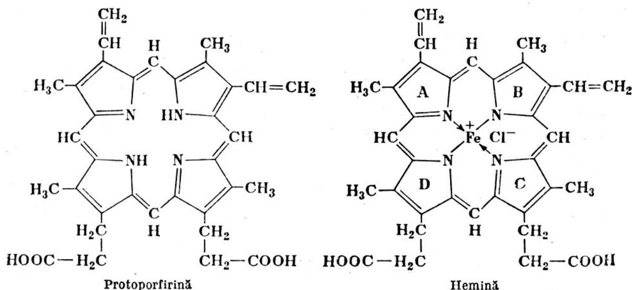


Deuteroporfirină

Pentru introducerea grupelor vinil în deuteroporfirină s-a supus această substanță unei condensări de tip Friedel-Crafts (cu anhidridă acetică și $SnCl_4$). În modul acesta s-au înlocuit cei doi atomi de hidrogen liberi ai nucleului porfinic, prin grupe acetil, obținîndu-se diacetil-deuteroporfirina. Prin reducere catalitică, substanța aceasta trece în hematoporfirină, care prin deshidratare dă protoporfirina:



Prin introducerea ferului, legat complex, în protoporfirină, se obține hemina (H. Fischer și K. Zeile, 1929):



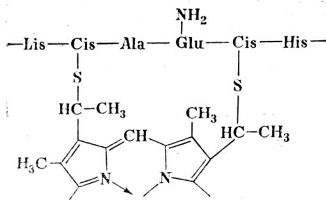
Protoporfirină Hemină

În molecula hemului și a heminei ionul de fer este situat în centrul moleculei și legat de cei patru atomi de azot. Cele două sarcini negative ale ionului de porfirină sînt repartizate uniform, simetric, din cauza conjugării, asupra celor patru atomi de azot, după cum s-a arătat mai sus.

Alte hemine naturale. 1. Sîngele tuturor vertebratelor conține aceeași hemină. Chiar în drojdia de bere s-a găsit o hemină identică celei din animalele superioare. O singură excepție cunoscută este hemina din *clorocruorină*, pigmentul respirator verde din sîngele unor anelide, cum este viermele spirografis, din Marea Mediterană. Această *hemină de spirografis* se deosebește de hemina obișnuită prin faptul că, în locul grupei vinilice din poziția 2 (v. notația în formula de la p. 593), conține o grupă aldehidică, CHO.

2. *Citocromii*, descoperiți de Keilin (1925), sînt enzime ce apar în toate celulele animale sau vegetale capabile de a respira. Citocromii sînt cromoproteide conținînd drept grupă prostetică hemine. Pot exista într-o formă oxidată și o formă redusă (conținînd Fe^{3+} respectiv Fe^{2+}). Citocromii transferă electroni (sau hidrogen) într-un lanț de reacții de oxido-reducere (v. p. 437 și 774). Studiul spectrelor a arătat că citocromii sînt de trei tipuri diferite, citocromii *a*, *b*, *c* (λ_{max} 603 mμ; 564 mμ și 550 mμ); au fost apoi identificați alți citocromi, b_1, c_1 etc., aparținînd acestor tipuri.

Cel mai binecunoscut este *citocromul c*, solubil, izolat din drojdia de bere. Citocromul *c* conține drept grupă prostetică un hem asemănător celui din hemoglobină, cu deosebirea că cele două grupe vinil apar saturate (ca în mesoporfirină), prin adiția grupelor SH a două resturi de cisteină din proteină. Alăturat este reprezentat un fragment din macromolecula proteinei (104 amino-acizi; v. și p. 437) și legăturile tioeterice prin care aceasta este atașată hemului.



Citocromul *c* este redus de agenții reducători slabi, ca fenilendiamina sau cisteina; forma redusă nu se reoxidează într-o atmosferă de oxigen. Reoxidarea se produce numai în prezența enzimei *citocrom-oxidaza*.

Citocromul b are o grupă prostetică identică hemului din hemoglobină. *Citocromul a*, ca și citocromul *c*, nu este autoxidabil în forma redusă, ci necesită citocrom-oxidază pentru a se oxida.

Citocrom-oxidaza (sau *fermentul respirator roșu a lui Warburg*, dovedită a fi identică citocromului a_3) este o cromoproteidă ce conține drept grupă prostetică *citohemina*. Citohemina conține scheletul protoporfirinei, în care grupa CH_3 din inelul D este înlocuită prin CHO, iar în locul restului vinilic din inelul A se găsește o catenă $-CH(OH)-CH_2-C_{15}H_{31}$. Citohemina este de asemenea grupa prostetică a citocromului *a*. Citocrom-oxidaza oxidează ferocitocromul *c*, rezultat în reacțiile de oxido-reducere, la fericitocrom *c*, cu ajutorul oxigenului molecular (v. p. 774). Citocrom-oxidaza este inhibată de ionul CN^- și de CO (de acesta din urmă numai la întuneric); în prezența acestor compuși (cu care citocrom-oxidaza formează complecși), respirația încetează.

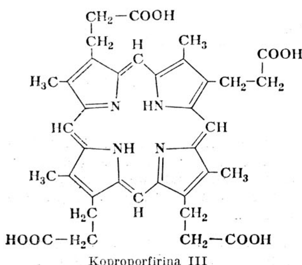
3. *Catalaza*, enzima care catalizează descompunerea apei oxigenate, în O_2 și H_2O, a fost obținută în stare cristalizată. Catalaza din ficatul de cal

are greutatea moleculară 225 000, iar aceea din ficatul de bou, 248 000. Prima conține patru, cea de-a doua, două grupe prostetice, în macromoleculă. Grupa prostetică a fost separată de proteină și s-a dovedit identică heminei obișnuite. Catalaza se întîlnește în toate celulele animalelor și ale plantelor superioare și inferioare.

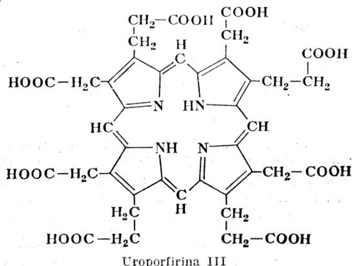
Peroxidaza catalizează oxidări prin apă oxigenată. Unii compuși aromatici ușor oxidabili, cum sînt benzidina sau rășina de guaiac, nu sînt oxidați de apa oxigenată singură. În prezența materialelor conținînd peroxidază, ei sînt însă transformați în compuși puternic colorați. Pirogalolul este oxidat de apa oxigenată în prezența peroxidazei pînă la purpurogalină. Peroxidaza se găsește în multe plante, dar numai rar în organe și secreții animale, de ex. în leucocite și în lapte. Grupa prostetică a peroxidazei este un hem, probabil identic aceluia din colorantul sîngelui.

Porfirine naturale. Sinteza și degradarea hemului în organism. 1. Într-o maladie congenitală rară (porfirinurie) apar în sînge, în urină și în excremente, în cantități uneori mari, *koproporfirina* și *uroporfirina*. Aceste porfirine nu conțin grupe vinil și sînt în schimb mai bogate în carboxili: koproporfirina are patru grupe COOH, sub forma a patru resturi de acid propionic (cîte unul la fiecare inel pirolic alături de o grupă metil), iar uroporfirina are opt grupe COOH (cîte un rest de acid propionic și un rest de acid acetic, la fiecare inel pirolic).

Porfirinele patologice prezintă aceeași așezare a catenelor laterale ca etioporfirina I (restul de acid acetic, CH_2COOH, corespunzînd unei grupe CH_3, iar cel de acid propionic, CH_2CH_2COOH, unei grupe C_2H_5). De aceea ele se numesc *koproporfirina I* și *uroporfirina I*. Alături de aceste porfirine, dar în cantități mult mai mici se mai formează, în aceste cazuri patologice, și *koproporfirina III* și *uroporfirina III*, cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în protoporfirina III (naturală). Aceste porfirine III se produc și în cazul intoxicațiilor cu plumb și cu sulfonal. Ele apar sub formă de porfirine libere și nu de complecși cu fer.

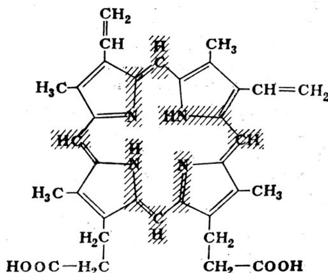


Koproporfirina III

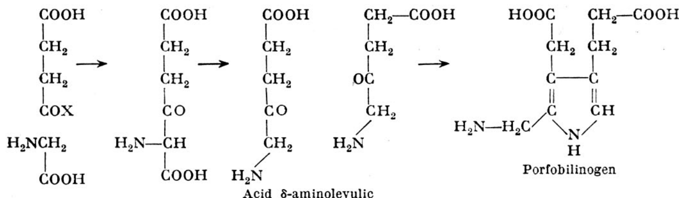


Uroporfirina III

2. *Biosinteza hemului* este cunoscută în multe din amănuntele ei, prin tehnica atomilor marcați. Sinteza hemoglobinei, în mamifere, are loc în formele tinere ale globulelor roșii, în timp ce acestea se găsesc încă în măduva oaselor. Prin adăugare de $H_2{}^{15}N-CH_2-COOH$, de $H_3{}^{14}C-COOH$ și de alte molecule marcate s-au putut încorpora izotopii respectivi în molecula hemului. Prin degradarea sistematică a heminei izolate din acest sînge s-a putut stabili apoi că unii atomi ai moleculei provin din glicocol (și anume numai din grupa H_2N-CH_2 a acestuia), iar alții din acid acetic (D. Rittenberg și D. Shemin; A. Neuberger și H. M. Muir; G. H. Cookson și C. Rimington, 1945—1950). În formula de mai jos sînt hașurați atomii originari din glicocol; ceilalți atomi provin din acid acetic.



Acidul acetic ia parte la biosinteza hemului sub forma unuia din intermediarii ciclului acidului citric (p. 260), anume a acidului succinic. Combinația acestuia cu coenzima A reacționează cu glicocolul, sub acțiunea unei sintetaze, dînd acid α-amino-β-cetoadipic, care se decarboxilează pentru a trece în acid δ-aminolevulic. Două molecule din acest acid se combină apoi spre a da un derivat pirolic, *porfobilinogenul* (X = restul de coenzimă A):



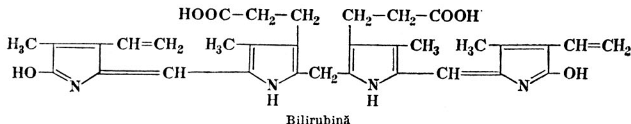
Acid δ-aminolevulic

Porfobilinogen

Porfobilinogenul a fost izolat din urina bolnavilor de porfirinurie acută. Prin tratare cu HCl 0,5 *N*, porfobilinogenul trece în uroporfirină III. Atît acidul δ-aminolevulic, cît și porfobilinogenul se transformă, cînd sînt tratați cu sînge de pasăre hemolizat (care conține o enzimă specifică), în prezența aerului (oxidare) în uro-, kopro- și protoporfirină. Uroporfirina și koproporfirina sînt deci intermediari în biosinteza protoporfirinei.

3. *Degradarea hemului in organism. Bilirubina,* colorantul galben-brun din fiere, provine din hem, prin degradare oxidativă normală, în ficat și în alte organe. În unele boli de ficat,

scurgerea normală a fierei în intestin fiind împiedicată, bilirubina apare în țesuturi și în urină. Structura bilirubinei a fost stabilită prin degradare oxidativă și sinteză (H. Fischer).



Bilirubină

Din formula aceasta se vede că molecula heminei se rupe oxidativ la grupa CH din poziția α a nucleului porfinic, grupă care se și elimină.

Clorofila. Colorantul verde din frunze, numit *clorofilă* (de către Pelletier și Caventou, 1819), a fost studiat întîi de Berzelius (1837) și recunoscut, prin studii optice de către Stokes (1854), ca un amestec de patru substanțe, două clorofile și două carotinoide. Separarea celor două clorofile a fost efectuată de M. Țvet (1906), cu ajutorul metodei cromatografice descoperită cu această ocazie. Cele două clorofile *a* și *b* sînt însoțite întotdeauna, în cloroplastele din frunzele verzi, de două carotinoide, *carotina* și *xantofila* (v. cap. „Carotinoide"). Printre cercetătorii care au adus contribuții importante în acest domeniu vom mai menționa pe M. Nencki, L. Marchlewshi, R. Willstaetter și în sfîrșit pe H. Fischer, căruia îi datorim cunoașterea definitivă a structurii clorofilei și sinteza mai multor derivați.

În cloroplaste, clorofila este legată de o proteină, *plastina*, cu care formează o cromoproteidă, *cloroplastina*. Clorofila se separă de plastină extrem de ușor, chiar la uscarea frunzelor; din acestea se izolează apoi clorofila, prin extragere cu dizolvanți, de ex. cu alcooli sau cu eter.

Raportul dintre clorofila *a* și clorofila *b* este de circa 3: 2. Formulele brute ale celor două clorofile sînt:



a. $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$ *b.* $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$

După cum se vede, metalul legat complex în clorofile este *magneziul.* Moleculele celor două clorofile conțin cîte doi carboxili, esterificați unul cu *metanol*, celălalt cu un alcool superior, liniar, nesaturat, *fitolul*, $C_{20}H_{39}OH$ (v. acolo). Fitolul imprimă clorofilei un caracter amorf, de ceară.

În frunze, clorofila este însoțită de o enzimă, *clorofilaza*, care catalizează înlocuirea rapidă a restului de fitil cu metil sau etil în soluțiile de clorofilă brută în metanol sau etanol (transesterificare). Din aceste soluții se obțin astfel *metil-*, respectiv *etilclorofilide a*, respectiv *b*, frumos cristalizate. Din cauza aceasta, clorofilele native pure sînt greu de obținut. Acizii, chiar foarte slabi, elimină magneziul din moleculele clorofilelor dînd *feofitinele a* și *b*. De aceea, clorofila (cu magneziu încă legat complex) nu poate exista sub formă de acid liber, ci numai ca ester. Acizii minerali tari elimină și restul de fitil din clorofile și din feofitine dînd *feoforbidele a* și *b*. Feoforbidele sînt substanțe stabile, frumos cristalizate. De la ele au pornit cercetările pentru stabilirea structurii.

Numărul derivaților obținuți prin diferite reacții de degradare este mult mai mare în seria clorofilei decît în seria colorantului sîngelui. Transfor-

Cîţiva derivaţi ai clorofilei a

$[C_{32}H_{30}ON_4Mg]\langle^{COOCH_3}_{COOC_{20}H_{39}}$

Clorofilă *a* (I)

Clorofilază (+CH_3OH)

ROMg (+Mg; −2H)

Acizi dil. (−Mg; +2H)

$[C_{32}H_{30}ON_4Mg]\langle^{COOCH_3}_{COOCH_3}$ + $C_{20}H_{39}OH$

Metil-clorofilidă *a* — **Fitol**

$[C_{32}H_{32}ON_4]\langle^{COOCH_3}_{COOC_{20}H_{39}}$

Feofitină *a*

Acizi dil. (−Mg; +2H) Hidroliză

Esterificare

Hidroliză

$[C_{32}H_{32}ON_4]\langle^{COOCH_3}_{COOH}$ + $C_{20}H_{39}OH$

Feoforbidă *a* (II) — **Fitol**

HI în CH_3COOH (+2H; −2H)

Alcalii tari la cald (deschiderea inelului izociclic)

$[C_{32}H_{32}ON_4]\langle^{COOCH_3}_{COOH}$

Feoporfirină *a* (IV)

$[C_{31}H_{33}N_4]$ (COOH)(COOH)(COOH)

Clorină (III)

KOH

Hidroliză $-CO_2$

$[C_{31}H_{33}N_4]$ (COOH)(COOH)(COOH)

Cloroporfirină (V)

$-2CO_2$

$[C_{32}H_{33}ON_4]-COOH$

Filoeritrină (VI)

Alcalii

$-2CO_2$

$[C_{31}H_{35}N_4]-COOH$

Filoporfirină (IX)

Alcalii

$[C_{32}H_{35}N_4]-COOH$

Desoxo-filoeritrină (VII)

$-CO_2$

$[C_{32}H_{36}N_4]$

Desoxo-filoeritro-etioporfirină (VIII)

$[C_{30}H_{32}N_4]\langle^{COOH}_{COOH}$

Rodoporfirină (X)

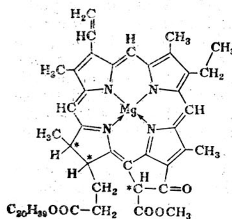
$-CO_2$

$[C_{30}H_{33}N_4]-COOH$

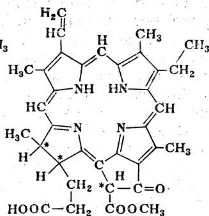
Piroporfirină (XI)

Clorofila a și cîțiva derivați ai ei

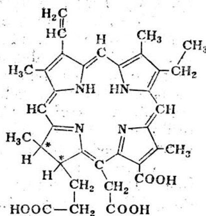
(Completare la schema de la pagina precedentă)



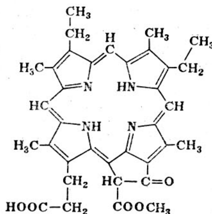
Clorofilă a (I)



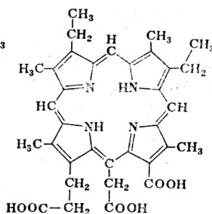
Feoforbidă a (II)



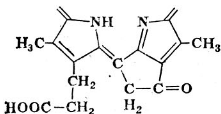
Clorină e_6 (III)



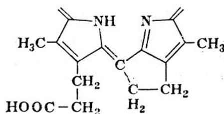
Feoporfirină (IV)



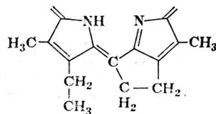
Cloroporfirină (V)



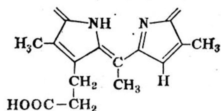
Filoeritrină (VI)



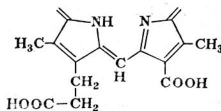
Desoxo-filoeritrină (VII)



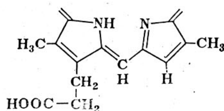
Desoxo-filoeritro-etioporfirină (VIII)



Filoporfirină (IX)



Rodoporfirină (X)



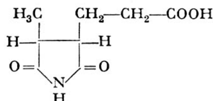
Piroporfirină (XI)

mările mai importante ale clorofilei *a* sînt reprezentate schematic la pagina 602; cîţiva dintre produşii obţinuţi prin degradare sînt formulaţi integral (p. 603), pentru a uşura înţelegerea transformărilor descrise mai departe.

Clorofilele conţin un inel porfinic analog în linii mari cu acela din colorantul sîngelui. Faptul acesta, de mult cunoscut, reiese între altele din aplicarea metodelor de degradare reductivă şi oxidativă, care conduc la aceiaşi hemopiroli, acizi hemopirol-carboxilici, metil-etil-maleinimidă şi acid hematic ca la colorantul sîngelui. Catenele laterale în clorofile sînt aceleaşi (în ce priveşte numărul de atomi de carbon) ca în hem şi sînt aşezate în aceeaşi ordine ca în etioporfirina III. Acest fapt este considerat ca o dovadă (pe lîngă multe altele) pentru unitatea originii vieţii pe pămînt.

Clorofila *a* se deosebeşte de clorofila *b* prin aceea că grupa CH_3 de la inelul B a celei dintîi este înlocuită în cea de-a doua printr-o grupă aldehidică, CHO (poziţia 3, în formula porfinei). Se cunosc prin urmare două serii de derivaţi *a* şi *b*. Feoforbida *b* a fost transformată, prin reducerea grupei $CHO \rightarrow CH_3$, în feoforbidă *a*.

Sînt două deosebiri esenţiale între structura clorofilelor şi aceea a colorantului sîngelui: prezenţa a doi atomi de hidrogen „suplimentari“ în inelul D şi a unui inel carbociclic între inelul C şi poziţia γ. Acest inel provine, după cum se vede din formulă, printr-o ciclizare a catenei de acid propionic. Ca o urmare a acestei structuri, diferită de a hemului, clorofila conţine trei atomi de carbon asimetrici (însemnaţi în formulele I şi II cu *) şi în consecinţă ea este optic activă (puternic levogiră). Poziţia celor doi atomi de hidrogen „suplimentari“ a fost determinată prin oxidarea cu acid cromic a clorinelor, obţinîndu-se, în locul acidului hematic (v. mai sus), un derivat optic activ al succinimidei, cu formula:



Feofitinele, feoforbidele şi clorinele conţin încă atomii de hidrogen supranumerari în inelul D şi au de aceea culoare verde ca şi clorofila. La trecerea în porfirine, aceşti atomi sînt eliminaţi şi ia naştere porfirina cu acelaşi sistem cromofor ca acela din colorantul sîngelui; totodată culoarea virează în roşu.

Feoporfirina (IV) conţine încă inelul carbociclic în aceeaşi formă ca în clorofilă. Acest inel are structura unui ester β-cetonic. Prin hidroliză blîndă (scindare cetonică) se obţine filoeritrina (VI) în care inelul este păstrat, la fel ca şi în derivaţii ei VII şi VIII. Prin tratarea cu baze tari, atît a feoforbidelor cît şi a feoporfirinei, inelul carbociclic se desface (scindare acidă). Clorina (III), astfel obţinută, mai conţine atomii de hidrogen supranumerari, porfirinele (V, IX, X, XI) însă nu (v. schema p. 602).

Clorofila conţine o grupă vinil, la inelul A, şi o grupă etil, la inelul B (spre deosebire de hem care posedă două grupe vinil în aceste poziţii). În diferite stadii ale degradării schiţate mai sus, grupa vinil este hidrogenată la etil (de ex. la trecere de la II la IV sau de la III la IX).

Feoporfirina *a* şi desoxo-filoeritrina au fost obţinute prin sinteză totală (H. Fischer), confirmîndu-se astfel structura clorofilelor aşa cum a fost prezentată mai sus. Sinteza totală a clorofilei a fost realizată de R.B. Woodward şi colab. (1960). Despre rolul clorofilei în fotosinteza din frunzele verzi v. p. 262.

Porfirinele din petrol şi din bitumurile naturale. În toate petrolurile şi bitumurile naturale (afară de cele filtrate prin straturi poroase sau de cele foarte vechi, din Devon şi Carbon), se găsesc porfirine, în proporţie de 0,004—0,02 mg la 100 g, uneori chiar de 4 mg la 100 g (A. Treibs).

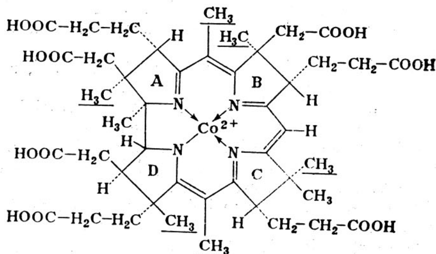
Au fost identificate desoxo-filoeritro-etioporfirina, desoxo-filoeritrina şi, în proporţie mult mai mică, meso-etioporfirina şi mesoporfirina. Primele două provin din clorofilă, ultimele două sînt de origine animală. S-a dedus, de aici, că petrolul provine mai ales din material vegetal, cu incluziuni accidentale de material animal. Mediul în care s-a format petrolul a fost reducător (transformarea grupelor vinil în etil).

Cum desoxo-filoeritro-etioporfirina provine din desoxo-filoeritrină, iar meso-etioporfirina din mesoporfirină, prin decarboxilare, şi această decarboxilare se petrece la aprox. 200°, este cert că petrolul nu a fost expus niciodată în cursul evoluţiei sale unei temperaturi mai înalte. Este probabil că temperatura sa nu a depăşit niciodată pe aceea determinată de gradientul geotermic, care, pentru adîncimea de 5 000 m, este de aprox. 160°. Porfirinele din petrol joacă deci rolul de termometru geologic.

Vitamina B_{12} şi produşi naturali înrudiţi. Vitamina B_{12} a fost izolată întîi din extract de ficat (K. Folkers, 1948; E. L. Smith, 1960), dar este produsă de multe bacterii şi actinomicete (ca de ex. *Bacillus megatherium*, diferite *Streptomyces*) din ale căror medii de cultură se obţine, pentru scopuri medicale. Se prezintă sub formă de cristale roşii, solubile în apă.

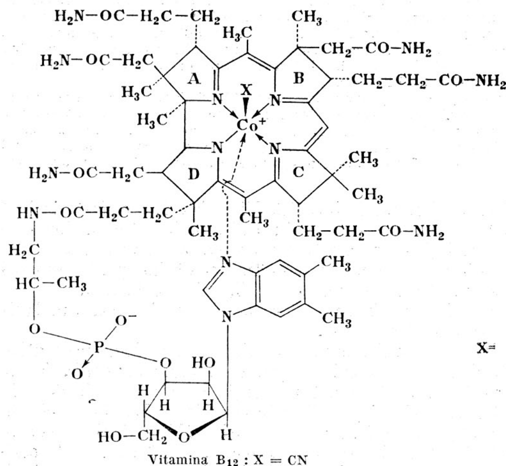
Lipsa vitaminei B_{12} din organism produce anemie pernicioasă, o maladie a sîngelui însoţită de tulburări nervoase.

Vitamina B_{12} derivă de la un sistem macrociclic numit *corină*, care conţine patru atomi de azot. Derivaţii acestui compus se numesc *corinoide*. Toate corinoidele găsite pînă în prezent în natură conţin catene laterale de acid propionic şi acid acetic, în aceleaşi poziţii ca în porfirinele III, în special în uroporfirina III (p. 599). Spre deosebire de uroporfirina III, corinoidele conţin în inelul C un metil în locul unui rest de acid acetic. Afară de aceasta corinoidele conţin şase metili suplimentari (subliniaţi în formulă). Toate corinoidele naturale sînt complecşi ai cobaltului. Metalul este legat strîns, încît nu poate fi eliminat fără distrugerea moleculelor.

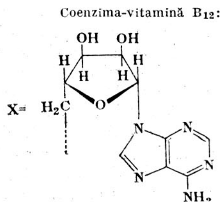


Acid cobirinic

Corinoidele sînt derivați ai unui acid heptacarboxilic numit *acid cobirinic*. În corinoidele naturale, carboxilii acidului cobirinic sînt parțial sau total amidificați. În vitamina B_{12} șase din carboxilii acidului cobirinic sînt amidificați ca grupe $CONH_2$, iar al șaptelea este amidificat cu grupa NH_2 din D(—)-aminopropanol ($NH_2CH_2CH(OH)CH_3$). Grupa OH din acest alcool este legată, prin intermediul unui rest de acid fosforic, de N-glicozida



Vitamina B_{12} : X = CN



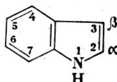
5,6-dimetil-benzimidazolului. Al doilea atom de azot al inelului imidazolic este coordinat cu cobaltul; a șasea poziție coordinativă a cobaltului (octaedric) este legată de o grupă cian. Structura vitaminei B_{12} a fost stabilită prin analiză cristalografică cu raze X, o realizare excepțională a acestei metode (D. Crowfoot-Hodkin, 1955).

Sinteza totală a vitaminei B_{12}, care a durat mulți ani, a fost anunțată recent (R. B. Woodward, A. Eschenmoser, 1972).

Derivatul cian al vitaminei B_{12} este un produs artificial ce se formează în cursul operațiilor de izolare și purificare. Dacă se evită contactul cu ioni cian, în cursul acestor operații, se izolează o formă hidratată. Aceasta fiind mai activă, ea este utilizată în prezent, în locul formei cian, ca medicament. Forma naturală a vitaminei B_{12} este aceea a unei *coenzime*, cu un rest de adenosină legat de cobalt în locul grupei cian. Coenzima-vitamină B_{12}, legată de enzime specifice (proteine) uneori în colaborare cu coenzima A, catalizează numeroase reacții biologice, între altele metilarea homocisteinei la metionină.

4. GRUPELE INDOLULUI, CARBAZOLULUI ŞI IZOINDOLULUI

Benzopirolul sau *indolul* se întîlneşte în natură, mai ales sub formă de derivaţi. Indolul liber a fost identificat, în mici cantităţi, în unele uleiuri eterice, de ex. în cel de flori de portocal. În proporţie ceva mai mare se găseşte în gudroanele cărbunilor de pămînt, din care se extrage industrial (3—5% în fracţiunea cu p.f. 220—260°).

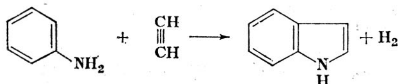


Indol

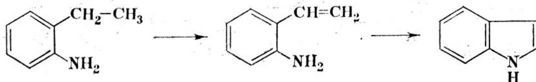
Printre derivaţii indolului, cel mai de mult cunoscut este *indigoul*. Cercetarea indigoului a condus pe Adolf Baeyer (1860—1870) la studiul indolului şi al multor compuşi înrudiţi cu el. Cel mai răspîndit şi mai important derivat al indolului este însă *triptofanul*, un amino-acid nelipsit din majoritatea proteinelor. Toţi compuşii indolului ce se găsesc în natură provin din triptofan prin diferite modificări biochimice. În sfîrşit, au fost izolaţi din plante numeroşi alcaloizi, printre care unii cu mare importanţă terapeutică, şi care conţin un nucleu indolic.

Metode de preparare. 1. Indolul a fost obţinut prima oară din *oxindol*, prin metoda distilării cu pulbere de zinc (A. Baeyer, 1866). Se poate izola relativ uşor indol pur din gudroane.

2. *a.* În laborator, indolul se poate obţine trecînd vapori de anilină împreună cu acetilenă, printr-un tub încălzit la 700° (R. Majima, 1922):

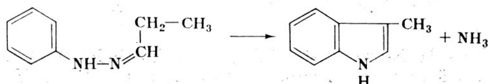


b. O metodă cu aplicaţii industriale constă în dehidrociclizarea *o*-etilanilinei, la 650°, în prezenţa unor catalizatori de Cr sau SiO_2 (Dupont de Nemours, 1946):



Reacţia prezintă multe analogii cu dehidrociclizarea alcanilor la hidrocarburi aromatice (v. vol. I).

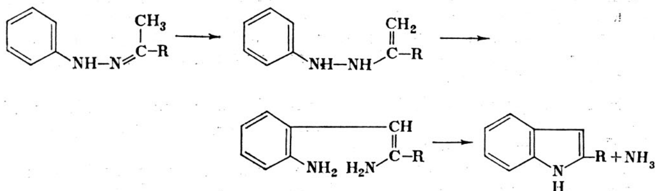
3. *Sinteza derivaţilor indolului după Emil Fischer* (1886) este metoda cu cele mai variate aplicaţii pentru obţinerea omologilor indolului. Reacţia constă în încălzirea fenilhidrazonelor aldehidelor sau cetonelor alifatice, cu clorură de zinc, la 180—200°:



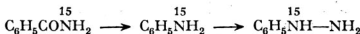
Fenilhidrazona propionaldehidei β-Metilindol (Scatol)

Din fenilhidrazona acetonei se formează, în mod asemănător, α-metil-indolul. Se pot folosi şi fenilhidrazone substituite în nucleul benzenic, precum şi fenilhidrazone obţinute indirect prin metoda Japp-Klingemann (v. acolo). Clorura de zinc poate fi înlocuită prin acizii sulfuric sau clorhidric, în soluţie de etanol sau de acid acetic. Într-un singur caz metoda, în această formă, nu poate fi aplicată, anume la prepararea indolului nesubstituit. Totuşi, în condiţii de cataliză heterogenă (Al_2O_3, 300°) fenilhidrazona acetaldehidei poate fi ciclizată la indol (N. Suvorov, 1967).

Mecanismul acestei reacţii implică întîi o izomerizare cu formarea unui hidrazo-derivat, urmată de o transpoziţie de tip *orto*-benzidinic (R. Robinson, 1918):

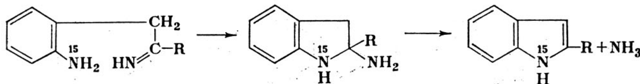


Mecanismul acesta a fost confirmat prin folosirea de fenilhidrazină cu azot marcat, obţinută pe calea următoare:

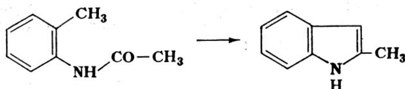


$$C_6H_5CO\overset{15}{N}H_2 \longrightarrow C_6H_5\overset{15}{N}H_2 \longrightarrow C_6H_5\overset{15}{N}H{-}NH_2$$

S-a dovedit astfel că atomul marcat rămîne în molecula indolului. În locul diaminei din schema de mai sus, se propune o imină izomeră cu ea (C. F. H. Allen, 1943):

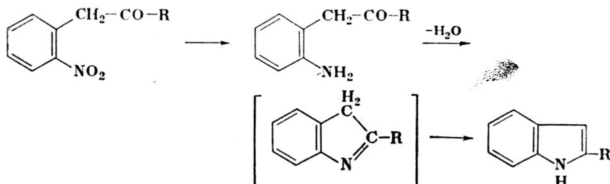


4. Derivaţii N-acilaţi ai *o*-toluidinei trec în derivaţi α-alchilaţi ai indolului la încălzire cu etoxid de sodiu, la 370°, în absenţa aerului (W. Madelung, 1912):



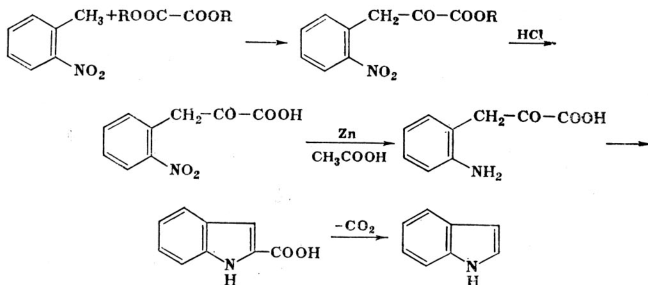
Pornind de la N-formil-*o*-toluidină se obţine indol, însă numai dacă se întrebuinţează drept catalizator amidura de sodiu (M. A. Verley, 1924) sau mai bine *terţ*-butoxidul de potasiu (F. T. Tyson, 1941).

5. *a.* *o*-Nitrobenzil-cetonele dau uşor la reducere, în locul amino-cetonelor prevăzute, 2-alchil-indoli rezultaţi din condensarea intramoleculară a acestora (reacţia Baeyer-Jackson, 1880):

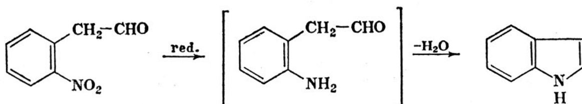


Următoarele metode sintetice pot fi considerate ca variante ale acestei reacţii.

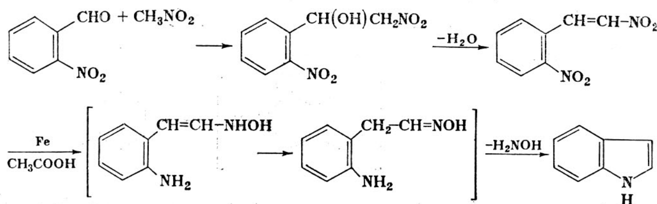
b. *o*-Nitrotoluenul se condensează cu esterul acidului oxalic, în prezenţa etoxidului de sodiu, dînd esterul acidului *o*-nitrofenil-piruvic. Prin hidroliză şi reducere se obţine acidul *o*-aminofenil-piruvic care se ciclizează chiar în condiţiile reacţiei de reducere. Acidul indol-2-carboxilic se decarboxilează la încălzire (A. Reissert, 1897):



c. Dacă *o*-nitrofenil-acetaldehida ar fi o substanţă uşor de obţinut, următoarea sinteză a indolului (şi a derivaţilor săi substituiţi în nucleul benzenic) ar fi deosebit de simplă:

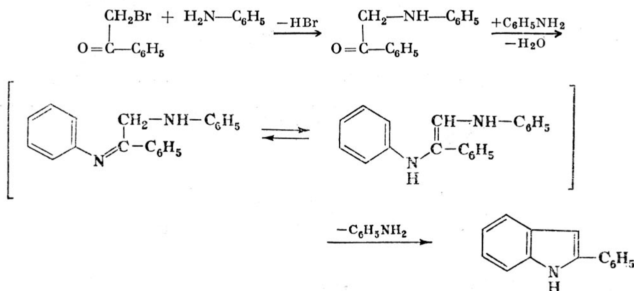


Oxima acestei aldehide se formează ușor prin reducerea blîndă a *o*,ω-dinitrostirenului (vol. I); ea nu poate fi însă izolată căci în locul ei se obține direct indol (Nenițescu, 1925):



Aplicarea acestei reacții la *o*,ω-dinitrostireni substituiți constituie sinteza cu cele mai largi aplicații, dintre ciclizările reductive. Reducerea se poate face și cu paladiu pe cărbune.

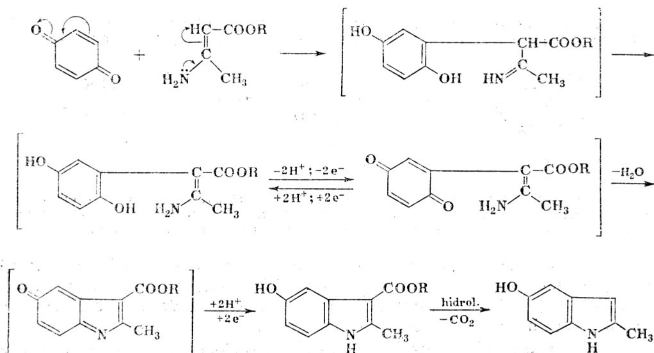
6. Prin încălzirea bromacetofenonei cu un exces de anilină, se obține 2-fenilindol. Reacția este catalizată de acizi și decurge în modul următor (A. Bischler, 1892):



Reacția aceasta este susceptibilă de multe variații. Lucrîndu-se cu cetone alifatice α-bromurate se obțin derivați ai indolului cu grupe alchil în poziția 2.

7. Prin reacția dintre *p*-benzochinonă și ester β-aminocrotonic, în soluție de acetonă, se obține un derivat al 2-metil-5-hidroxiindolului (Nenițescu, 1929; Nenițescu și D. Răileanu, 1965). Reacția decurge prin atacul nucleofil al amino-

esterului asupra chinonei. Rezultă un imino-derivat, care suferă următoarele transformări:

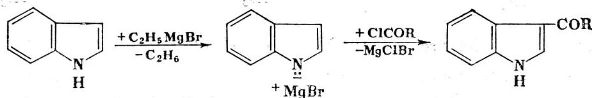


Derivaţii de 5-hidroxiindol au fost mult studiaţi, în parte datorită înrudirii lor structurale cu serotonina şi melanina (v. acolo).

Proprietăţi, reacţii şi derivaţi. *Indolul* cristalizează în foiţe lucitoare, cu p.t. 52°; p.f. 253°. Indolul, chiar purificat, are un miros neplăcut; adăugat însă, în proporţie foarte mică, în esenţe de flori, accentuează în mod favorabil parfumul acestora. (Scatolul are, chiar diluat, un miros extrem de neplăcut.)

Inelul pirolic din molecula indolului este mult mai reactiv decît cel benzenic; de aceea indolul se aseamănă, în multe dintre reacţiile sale, cu pirolul. Ca şi acesta, se polimerizează sub influenţa acizilor minerali, dînd *diindol.*

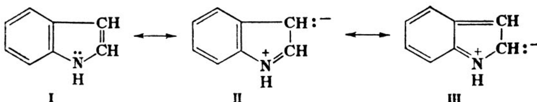
Indolul formează cu metalele alcaline şi cu compuşii organo-magnezieni compuşi metalici, prin înlocuirea atomului de hidrogen de la azot, întocmai ca pirolul. Aceşti compuşi reacţionează cu cloruri acide dînd cetone:



Indolul ia parte cu mare uşurinţă, la fel ca pirolul, la reacţii de substituţie, cum sînt reacţia cu esterul diazoacetic, cuplarea cu compuşi diazoici aromatici şi reacţia Mannich; de asemenea, omologii indolului formează aldehide după metoda Gattermann-Fischer. În toate aceste reacţii, spre deose-

bire de pirol, substituția se produce în poziția β și, numai dacă aceasta este ocupată, în poziția α.

Comportarea aceasta a indolului se explică printr-un efect de conjugare specific al acestei combinații, care poate fi reprezentat prin următoarele structuri (comparați cu pirolul):



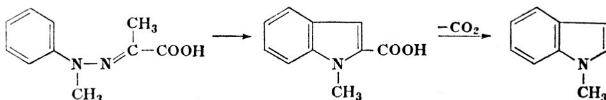
Este evident că structura II este favorizată față de III, căci aceasta din urmă implică și nucleul benzenic într-o formă *orto*-chinoidă, pentru a cărei formare se pierde o parte din energia sa de conjugare. De aceea, densitatea maximă de electroni se află în poziția β.

Indolul se transformă prin oxidare cu acid monopersulfuric, cu clorură ferică sau chiar numai cu aer în prezență de bisulfit de sodiu, foarte ușor, în indigo. Prin topire cu hidroxid de potasiu la 200° se produce o deschidere a inelului pirolic cu formare de *o*-toluidină.

Indolul suferă reacții de lărgire de ciclu, analoage cu cele observate la pirol. Astfel, la prepararea β-indolaldehidei prin tratarea indolului cu cloroform și hidroxid de sodiu, după metoda Reimer și Tiemann, se formează, ca produs secundar, 3-clorchinolina.

Indolul, atît în soluție cît și ca vapori, colorează în roșu o surcea de brad înmuiată în acid clorhidric. De asemenea dă, cu o soluție acidă de *p*-dimetilamino-benzaldehidă (reactivul lui Ehrlich), reacția de culoare caracteristică a nucleului pirolic.

Metil-indoli. 1-*Metilindolul*, N-metilindolul (p.f. 239°) se obține prin decarboxilarea acidului 1-metilindol-2-carboxilic, care la rîndul său se prepară din N-metil-fenilhidrazona acidului piruvic (E. Fischer):

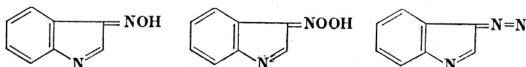


Prin reacții similare se obțin N-etil- și N-fenilindolii.

2-*Metilindolul* (metilcetol) (p.t. 59°) se obține prin metodele indicate mai sus, din fenilhidrazona acetonei și din *o*-nitrobenzil-metil-cetonă. Supus topirii alcaline, 2-metilindolul trece în acid indol-2-carboxilic; oxidarea cu permanganat duce la acidul N-acetilantranilic. La trecere prin tuburi încălzite la 700°, 2-metilindolul se transformă, prin lărgire de ciclu, în chinolină.

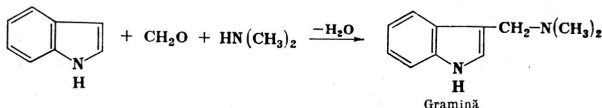
3-*Metilindolul* (scatol) (p.t. 95°) se găseşte în cantităţi mici în fecale şi se obţine sintetic din fenilhidrazona propionaldehidei. Din gudroanele cărbunilor de pămînt au fost izolaţi metil-indolii cu grupe CH_3 în poziţiile 2, 3, 4, 5 şi 7.

Derivaţi ai indolului. Indolul şi derivaţii săi cu poziţia β liberă reacţionează cu acidul azotos (nitrit de sodiu şi acid acetic sau mai bine nitrit de amil şi etoxid de sodiu) şi dau 3-*nitrozo-indoli.* În mod similar se obţin din indoli, nitrat de etil şi etoxid de sodiu 3-nitro-indoli. Aceştia au probabil structura de izonitrozo- şi de *aci*-nitro-derivaţi derivînd de la forma indoleninică (v. mai departe):



Prin reducerea 3-nitrozo-derivaţilor se obţin 3-*amino-indoli*, care dau prin tratare cu acid azotos *diazo-derivaţi* remarcabil de stabili.

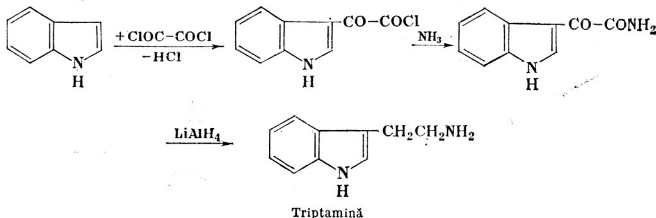
Gramina, 3-[N-dimetilaminometil]-indolul, un alcaloid izolat din orz încolţit şi din alte graminee, se obţine uşor din indol, formaldehidă şi dimetilamină, prin reacţie Mannich (v. vol. I):



Gramină

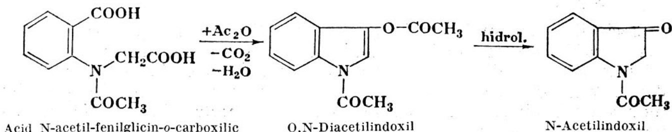
Gramina, atît ca atare cît şi sub forma iodmetilatului ei, serveşte ca materie primă în sinteza triptofanului şi a altor compuşi (restul dimetilamino poate fi uşor deslocuit prin atacul reactanţilor electrofili).

Triptamina, 3-[2-aminoetil]-indolul, unul din produşii de degradare biologică a triptofanului (p. 384) se obţine şi din alcaloidul stricnină, prin descompunere cu alcalii tari. Triptamina a fost obţinută sintetic pe diferite căi: *a.* prin condensarea indolului cu clorură de oxalil şi reducerea amidei acidului indolilglioxilic obţinut (Speeter şi Anthony, 1954):



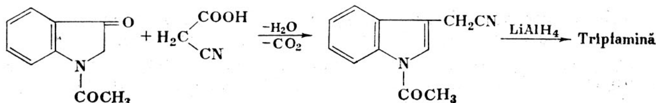
Triptamină

b. O altă sinteză simplă porneşte de la O,N-diacetilindoxil care se obţine prin încălzirea acidului N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic cu anhidridă acetică. Prin hidroliză cu baze slabe, O,N-diacetilindoxilul trece în N-acetilindoxil:



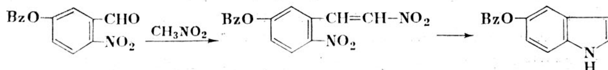
Acid N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic O,N-Diacetilindoxil N-Acetilindoxil

Prin condensare cu acid cianacetic, N-acetilindoxilul dă nitrilul acidului N-acetil-indolilacetic. Prin reducerea acestuia cu hidrură de litiu-aluminiu (în cursul căreia se elimină şi grupa N-acetil) se obţine triptamina (Nenitescu şi D. Răileanu, 1958):

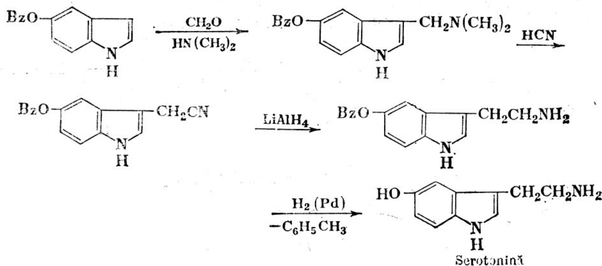


În acelaşi scop se poate utiliza nitrilul acidului indolilacetic, obţinut din gramină (v. mai departe).

Serotonina, 5-hidroxitriptamina, recunoscută ca agentul vasoconstrictor din serul sanguin, joacă un rol important în funcţiunea sistemului nervos central. Serotonina a fost sintetizată pe diferite căi, de ex. din 5-benziloxi-2-nitrobenzaldehidă, prin ciclizare după o metodă expusă mai sus. Se obţine întîi 5-benziloxiindolul ($Bz = C_6H_5CH_2$):

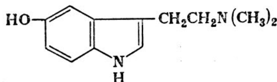


Transformarea acestuia în serotonină se poate efectua fie prin metoda *a* indicată la triptamină, fie pe calea următoare (B. Witkop, 1954):



O a treia sinteză a serotoninei porneşte de la 5-benziloxi-N-acetilindoxil şi foloseşte reacţii similare acelor expuse mai sus în sinteza *b* a triptaminei (Neniţescu şi Răileanu, 1958).

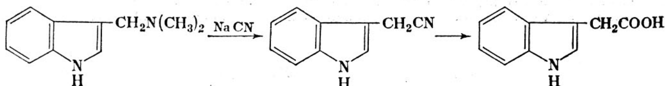
Bufotenina, derivatul dimetilat al serotoninei, a fost izolată din secreţia veninoasă a broaştei rîioase şi din planta sud-americană *Piptodenia peregrina*, care este folosită de indigenii din acea regiune pentru efectul ei halucinogenic. Efectul fiziologic este probabil acela al unui antagonist al serotoninei.



Bufotenină

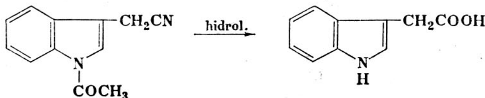
Acidul 3-indolilacetic se formează din triptofan, alături de indol şi scatol, sub acţiunea bacteriilor de putrezire şi se găseşte în mici cantităţi în urina normală a omului. A fost de asemenea izolat din diferite plante, atît inferioare (drojdii şi fungi) cît şi superioare (porumb, coleoptile de ovăz). Acidul indolilacetic are asupra plantelor tinere sau a ramurilor în curs de creştere efectul unui hormon vegetal al creşterii (auxină) şi a fost numit de aceea heteroauxină (F. Kögl). Din cauza aceasta se utilizează acid indolilacetic în agricultură ca stimulator de creştere, servind în special la dezvoltarea rădăcinilor în butăşire şi la transplantarea arborilor.

O sinteză a acidului indolilacetic porneşte de la gramină, care tratată cu cianură de sodiu dă nitrilul respectiv (Snyder şi Pilgrim):

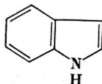


Gramină Acid indolilacetic

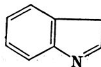
Se poate de asemenea obţine acid indolilacetic din acidul indolilglioxilic menţionat mai sus, prin reducere cu hidrazină după Kijner-Wolff (vol. I) sau din nitrilul acidului N-acetil-indolilacetic, descris mai sus, prin hidroliză (Neniţescu şi D. Răileanu, 1956):



Indolenine. Întocmai ca şi în clasa pirolilor, forma tautomeră indoleninică (II) a indolului (I) nu există în stare liberă:

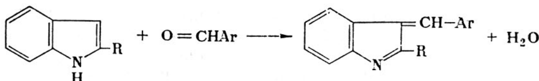


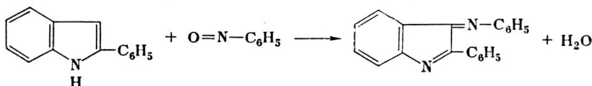
I



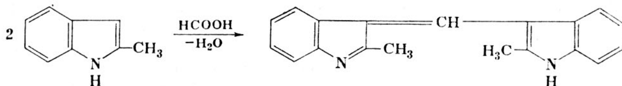
II

Se cunosc însă numeroşi derivaţi ai formei II, rezultaţi din I, prin reacţii decurgînd cu deplasarea dublei legături. Un exemplu este formarea izonitrozo-indolilor prin acţiunea acidului azotos. În mod similar se condensează indolii cu aldehide şi cu nitrozo-derivaţi aromatici:

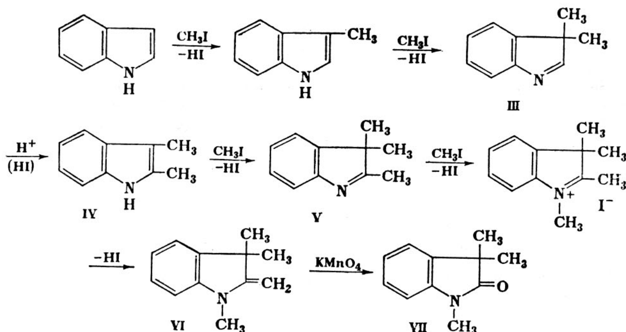




Indolii cu poziţiile β libere se condensează cu acidul formic, în prezenţa unui acid mineral, şi dau coloranţi metenici, analogi celor din seria pirolului:

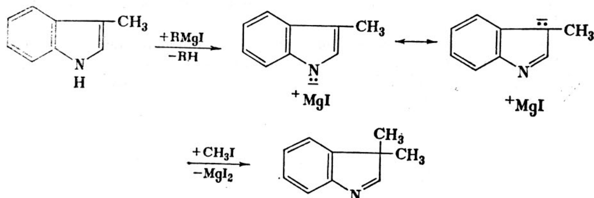


Metilarea indolului cu iodură de metil (E. Fischer) este o reacţie complexă. Fie că se porneşte de la indol, de la 2-metilindol, 3-metilindol sau 2,3-dimetilindol, se obţin aceiaşi derivaţi indoleninici V şi VI (care însă la început au fost formulaţi greşit ca derivaţi ai dihidrochinolinei). Intermediar are loc o transpoziţie intramoleculară (III → IV). Unul din produşii finali, trimetilmetilenindolina (VI), a fost transformat prin oxidare în 1,3,3-trimetiloxindolul VII (Ciamician):

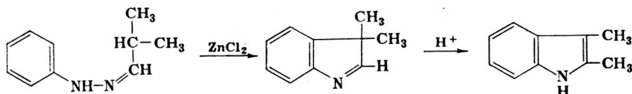


Diferitele stadii ale acestui proces, redate mai sus, nu au fost desluşite decît după multe ocoluri, în urma unor cercetări amănunţite (Ciamician, Plancher, Brunner şi alţii), printre care menţionăm cîteva mai semnificative.

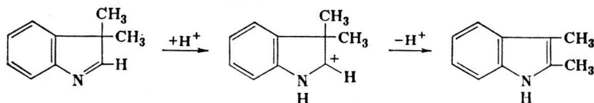
Prin tratarea compusului magnezian al unui 3-alchil-indol cu un derivat halogenat reactiv se obţine o 3,3-dialchil-indolenină. Astfel, din scatol se obţine 3,3-dimetilindolenină (Hoschino, 1932):



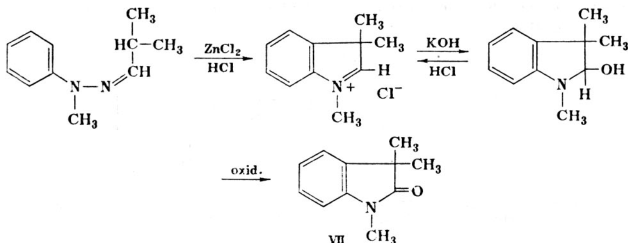
3,3-Dimetilindolenina se obţine uşor printr-o sinteză Fischer modificată, încălzindu-se fenilhidrazona aldehidei izobutirice cu clorură de zinc (Brunner, 1895):



Pe lingă 3,3-dimetilindolenină se formează în această reacţie şi 2,3-dimetilindol, care provine dintr-o transpoziţie Wagner-Meerwein de un tip special (v. formularea de mai sus III → IV) („transpoziţia Plancher"):



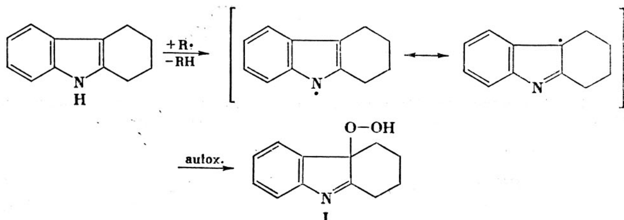
Neprevăzut este faptul că N-metil-fenilhidrazona aldehidei izobutirice dă şi ea o indolenină, însă numai sub forma unei săruri; la tratarea acesteia cu un hidroxid alcalin se obţine o aşa-numită *bază de indoliu*, cu structură carbinolică (pseudobază), care trece prin oxidare într-un derivat al oxindolului:



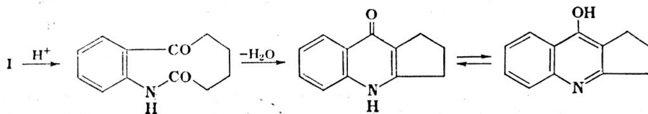
Acest compus din urmă este identic, după cum se vede, cu trimetiloxindolul VII descris mai sus.

Indoleninele, spre deosebire de indoli, sînt substanţe bazice. La conservare îndelungată se polimerizează. Prin hidrogenare trec în indoline, iar sub influenţa acizilor suferă transpoziţie Plancher.

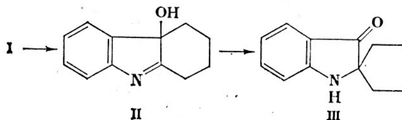
Rolul important jucat de formele indoleninice în chimia indolului reiese din numeroasele lor reacţii. Vom menţiona *autoxidarea omologilor indolului*, alegînd ca exemplu *tetrahidrocarbazolul*. Compusul acesta absoarbe uşor oxigen din aer (cel mai bine în prezenţa platinei) şi dă un *hidroperoxid* frumos cristalizat:



Acest hidroperoxid este relativ stabil în stare uscată. În dizolvanţi polari, chiar în cursul recristalizării, el suferă o transpoziţie care aminteşte pe aceea a hidroperoxidului 9-*trans*-decalinei (vol. I) şi dă o dicetonă cu ciclu lărgit. Aceasta trece sub acţiunea alcaliilor, prin condensare crotonică intramoleculară, într-un derivat de chinolină (care se obţine şi direct din I şi alcalii):

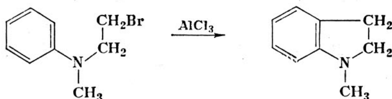


Prin hidrogenare blîndă, hidroperoxidul I trece într-un alcool terţiar instabil (II), care se transformă uşor sub acţiunea acizilor, bazelor, căldurii şi a anhidridei acetice într-un spiran al indoxilului (III):

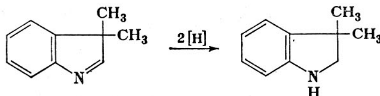


Indoline. *Indolina* (2,3-*dihidroindolul*) se obţine cel mai bine prin hidrogenarea catalitică a indolului cu cupru-crom-oxid la 180° şi 250 at. De asemenea se pot obţine atît indolină

cît și numeroși derivați ai ei prin sinteze de ciclu. Astfel, N-metilindolina se poate obține printr-o sinteză Friedel-Crafts intramoleculară:

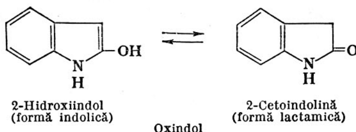


3,3-Dimetilindolina se obține prin reducerea 3,3-dimetilindoleninei cu sodiu și alcool:



Indolinele sînt baze mai tari decît indolii și nu au caracter aromatic.

Oxindoli. Oxindolul există într-o singură formă, dar poate reacționa în două forme tautomere:

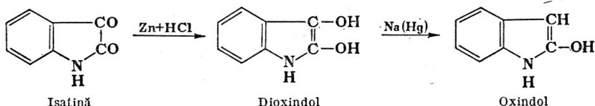


2-Hidroxiindol (formă indolică) — 2-Cetoindolină (formă lactamică)

Oxindol

Spectrul de absorbție în ultraviolet al oxindolului este mult asemănător cu al 1,3,3-trimetiloxindolului și cu al 1-metiloxindolului. S-a tras de aici concluzia că oxindolul liber există în forma lactamică. Concluzia aceasta este întărită prin cercetarea spectrelor în infraroșu ale mai multor derivați ai oxindolului. În reacția Zerevitinov, 1-metiloxindolul și 1,3-dimetiloxindolul consumă cîte un mol de CH_3MgI și degajă un mol de CH_4; oxindolul și 3-metiloxindolul consumă doi moli de reactiv și degajă doi moli de gaz, așa cum este de prevăzut pe baza formulei indolice.

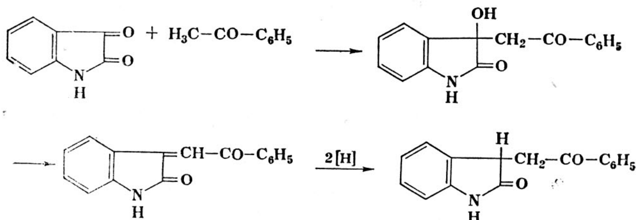
Metode de preparare. 1. Oxindolul a fost obținut întîia oară prin reducerea isatinei. Reacția aceasta se efectuează în două stadii (A. Baeyer, 1866):



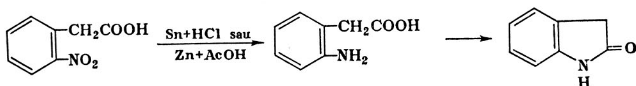
Isatină — Dioxindol — Oxindol

Se poate obține oxindol din isatină și prin încălzirea 3-hidrazonei acestui compus (reacție Kijner-Wolff).

Isatina se condensează cu componente metilenice reactive, după schema aldolică şi crotonică. Prin reducerea produşilor de condensare obţinuţi, se obţin derivaţi β-substituiţi ai oxindolului, de exemplu:

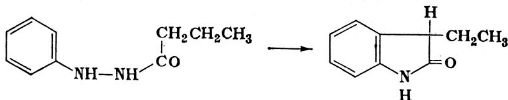


2. Oxindolul poate fi considerat ca lactama acidului *o*-aminofenil-acetic. Prin hidroliză cu alcalii el trece în sărurile acestui acid. Acidul *o*-aminofenil-acetic nu poate exista în stare liberă; preparat prin sinteză, el se transformă spontan în oxindol (Baeyer, 1878):

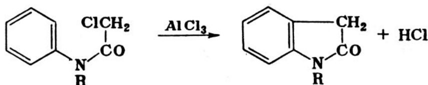


Pe calea aceasta se pot obţine şi derivaţi ai oxindolului cu substituenţi în nucleul benzenic.

3. Printr-o modificare a sintezei lui Fischer a indolului se pot obţine derivaţi mult variaţi ai oxindolului (Brunner, 1896), de exemplu:

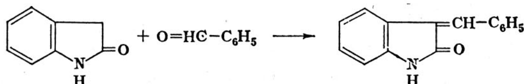


4. Anilidele acizilor α-halogenaţi se pot cicliza printr-o reacţie Friedel-Crafts internă (Stollé, 1914) (R = H, alchil sau aril):



Proprietăţi. Oxindolul formează cristale incolore cu p.t. 127°, solubile în alcalii (comportare de fenol). Se oxidează uşor la aer şi dă dioxindol; de asemenea reduce soluţia amoniacală de săruri de argint.

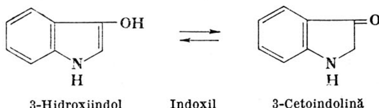
Grupa CH_2 din oxindol este reactivă şi ia parte la numeroase reacţii de condensare. Cu acid azotos se formează un izonitrozo-derivat (*isatoxima*); cu aldehide aromatice se obţin produşi de condensare coloraţi:



Indoxili. Indoxilul, 3-hidroxiindolul, se transformă extrem de uşor prin oxidare în indigo. Multe sinteze ale indigoului nu sînt de fapt decît sinteze ale indoxilului, iar prepararea indoxilului a fost de multe ori studiată numai în vederea obţinerii indigoului. De aceea metodele de preparare ale indoxilului vor fi descrise o dată cu ale indigoului.

Indoxilul formează cristale galbene cu p.t. 85°, nestabile, cu o mare tendinţă de a se rezinifica, în special în prezenţa acizilor. Datorită caracterului său fenolic se dizolvă în hidroxizii alcalini; soluţia alcalină astfel obţinută se autoxidează momentan la aer, depunînd indigo.

În reacţiile sale, indoxilul se comportă ca un compus tautomer:

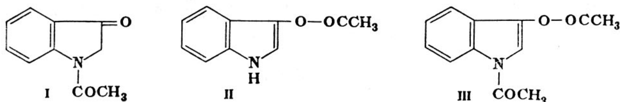


3-Hidroxiindol Indoxil 3-Cetoindolină

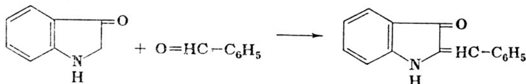
Din spectrele în infraroşu şi de rezonanţă magnetică nucleară, rezultă că indoxilul are structură de 3-cetoindolină (G. W. Kirby, 1965).

Indoxilul poate fi redus la indol, cel mai bine catalitic.

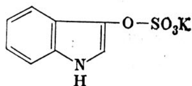
Acetilarea indoxilului liber cu anhidridă acetică duce la N-acetilindoxil (I); în prezenţa alcaliilor se obţine însă O-acetilindoxil (II). Acetilarea energică, în prezenţa acetatului de sodiu, duce la O,N-diacetilindoxil (III). Acest compus din urmă se poate obţine şi din acid N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic cu anhidridă acetică (p. 614); prin hidroliză parţială, cu baze slabe, III trece în I.



Grupa CH_2 în indoxil este deosebit de reactivă. Ea se poate condensa cu acid azotos, cu nitrozo-derivaţi aromatici şi cu aldehide sau cetone, formînd aşa-numite *indogenide*, de exemplu:



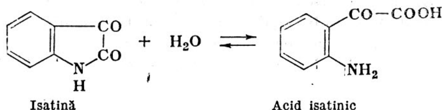
Esterul sulfuric al indoxilului, *indicanul*, se găseşte, în mici cantităţi, ca sare de potasiu, în urina normală a mamiferelor. Pentru identificarea acestei substanţe se hidrolizează grupa sulfurică, prin fierbere cu acizi, şi se oxidează indoxilul în indigo, cu clorură ferică. Indicanul acesta animal, diferit de indicanul vegetal (p. 623), este un produs de detoxicare a indolului.



Indican (animal)
(sare de potasiu)

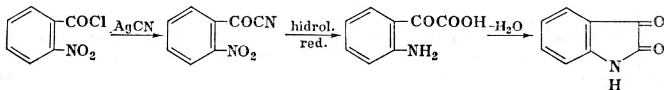
Isatina (2,3-*dicetoindolina*) a jucat un rol important în lucrările clasice privitoare la structura indigoului. Mai tîrziu a dobîndit importanţă tehnică. Isatina a fost obţinută, întîia oară, prin oxidarea energică a indigoului cu acid cromic sau azotic (Laurent, Erdmann, 1841).

Isatina este lactama *acidului o-amino-fenilglioxilic.* Prin hidroliză alcalină se transformă în acest acid, numit şi *acid isatinic*:

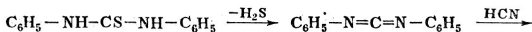


Isatină
Acid isatinic

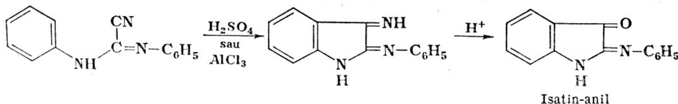
Invers, acidul isatinic are o tendinţă pronunţată de a se cicliza, trecînd în isatină. Reacţia aceasta are loc la simpla încălzire a acidului isatinic, în soluţie apoasă, acidă. Pe această reacţie se bazează o veche sinteză a isatinei (Claisen, 1879):



O sinteză tehnică a isatinei (Sandmeyer, 1903) porneşte de la difeniltiouree (tiocarbanilidă, vol. I). Această substanţă tratată cu carbonat bazic de plumb elimină hidrogen sulfurat şi dă difenilcarbodiimida, care adiţionează acid cianhidric. Produsul obţinut se ciclizează prin tratare cu sulfură de amoniu şi apoi cu acid sulfuric sau mai bine cu clorură de aluminiu:



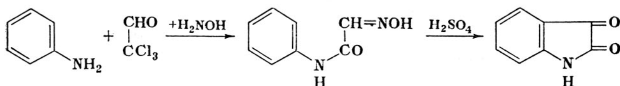
$$C_6H_5-NH-CS-NH-C_6H_5 \xrightarrow{-H_2S} C_6H_5-N=C=N-C_6H_5 \xrightarrow{HCN}$$



Isatin-anil

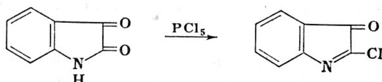
Se obţine astfel *isatin-anilul*, care se poate transforma în isatină prin hidroliză acidă.

O altă sinteză a isatinei (Sandmeyer, 1919) constă în tratarea anilinei cu cloral şi apoi cu hidroxilamină (sau mai exact cu o soluţie de bisulfit de sodiu şi azotit de sodiu, care conţine acid hidroxilamin-disulfonic). Izonitrozoacetanilida astfel obţinută se ciclizează cu acid sulfuric, eliminîndu-se totodată grupa oximică:



Isatina cristalizează în prisme roşii-cărămizii, cu p. t. 200°. Hidroxidul de sodiu rece o dizolvă, dînd o soluţie violetă. Cu hidroxizii alcalini, la cald, se formează sărurile acidului isatinic, precum s-a mai spus. Ca şi hidroxiindolii, isatina reacţionează după două forme tautomere, aşa cum s-a arătat în alt loc pentru reacţia de alchilare a anionilor mezomeri (p. 91).

Prin reducere, isatina trece în dioxindol şi în oxindol. Tratată cu pentaclorură de fosfor, în soluţie benzenică, isatina trece în aşa-numita *clorură de isatină:*

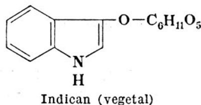


Acest compus se transformă în indigo, prin reducere cu acid iodhidric sau cu zinc în acid acetic.

Grupa CO din poziţia β este mai reactivă decît aceea din poziţia α şi poate lua parte la numeroase reacţii de condensare. Cu hidroxilamină, isatina formează o β-oximă (isatoxima), iar cu hidrazinele dă hidrazone. Grupa β-cetonică reacţionează de asemenea normal cu compuşi organo-magnezieni, dă reacţia Reformatski şi se condensează cu fenoli şi cu compuşi posedînd o grupă CH_2 activă (v. mai departe „Indigoidele").

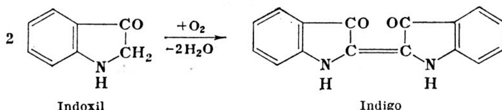
Indigoul *(indigotina)* era cunoscut, în antichitate, în Egipt şi în India şi a fost descris de Plinius. În secolul al XVI-lea, după descoperirea drumului Indiilor, a fost introdus şi în Europa.

Plantele folosite pentru obţinerea indigoului fac parte din genul indigofera *(I. tinctoria, I. anil)* şi cresc în India. În Europa s-a cultivat în secolul al XVIII-lea o plantă producătoare de indigo, drobuşorul sau cardama *(Isatis tinctoria)*. Sinteza tehnică a indigoului, realizată la sfîrşitul secolului al XIX-lea, a mărit încă importanţa acestui colorant frumos şi rezistent. Abia în timpul din urmă, indigoul a început să cedeze locul altor coloranţi sintetici.



Indican (vegetal)

În plantă, indigoul se găsește sub forma glucozidei indoxilului, numită *indican*. Prin macerarea plantelor sfărîmate cu apă, se produce hidroliza indicanului. Reacția aceasta este provocată de o enzimă conținută în plantă; indoxilul pus în libertate se oxidează apoi cu oxigenul din aer, dînd indigo:



Oxidarea indoxilului are loc cu randament aproape cantitativ. Indigoul natural conține, alături de cantități variabile de indigo propriu-zis, indirubina (v. mai departe), gume și alte impurități. Produsul sintetic are avantajul de a avea o compoziție uniformă.

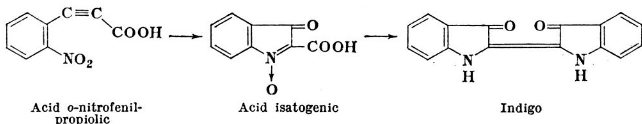
Studiul chimic al indigoului a fost început în 1826, cînd s-a obținut întîia oară anilina din indigo, prin distilare uscată distructivă. În 1841 s-a preparat, prin oxidarea indigoului, isatina. Structura indigoului a fost stabilită apoi prin cercetările clasice ale lui Adolf Baeyer (1865—70 și 1878—83) și confirmată prin mai multe sinteze.

Sinteze. Se cunosc peste treizeci de sinteze ale indigoului, dintre care vom menționa cîteva mai caracteristice.

1. O sinteză parțială a indigoului a fost realizată prin reducerea clorurii de isatină (obținută din isatină; v. mai sus) cu zinc și acid acetic (Baeyer, 1870).

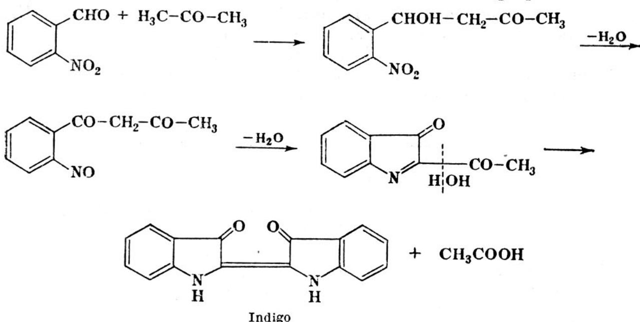
Indigoul se formează și la oxidarea indolului cu ozon sau cu clorură ferică. Reacția aceasta precum și ușoara formare din indoxil dovedesc că indigoul reprezintă o stare de oxidare deosebit de stabilă.

2. Prima sinteză totală a indigoului a fost realizată pornindu-se de la *acidul o-nitrofenil-propiolic* (preparat din acidul *o*-nitrocinamic, prin adiție de brom și eliminare de HBr). Prin reducere în mediu alcalin, combinația aceasta se izomerizează întîi, dînd *acidul isatogenic*, care trece prin reducere și decarboxilare în indigo (Baeyer):



3. *o*-Nitrobenzaldehida dă prin condensare cu acetonă „cetona *o*-nitrofenil-lactică". Prin tratare cu hidroxid de sodiu, combinația aceasta trece,

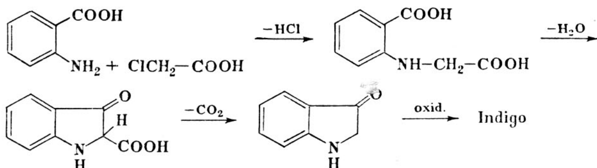
cu randament aproape cantitativ, în indigo, eliminînd acid acetic (Baeyer). Intermediar are loc o oxidare intramoleculară datorită grupei nitro:



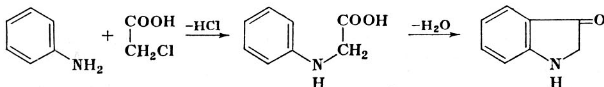
Indigo

Aceste sinteze nu au putut fi aplicate pe scară industrială, din cauza greutății de a se procura materiile prime. Următoarele două sinteze, descoperite ambele de Heumann (1890), au fost adaptate cîțiva ani mai tîrziu pentru producția industrială. Cea dintîi pornește de la acidul antranilic, deci de la naftalină prin intermediul anhidridei ftalice; cea de-a doua, de la anilină, adică în ultima analiză de la benzen, prin intermediul nitrobenzenului.

4. Prin condensarea acidului antranilic cu acid cloracetic, se obține *acidul fenilglicin-orto-carboxilic.* La topirea acestuia cu hidroxid de sodiu ia naștere, prin ciclizare, acidul indoxil-α-carboxilic (acidul indoxilic). Acest acid cetonic se decarboxilează ușor, iar indoxilul format trece prin oxidare cu oxigen din aer în indigo (Badische Anilin und Sodafabrik, Ludwigshafen, 1897):

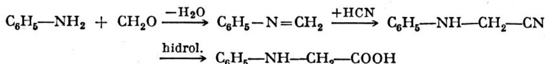


5. N-*Fenilglicocolul (fenilglicina)*, obținut din anilină și acid monocloracetic, dă de asemenea indoxil la topire cu hidroxid de sodiu, însă numai cu randament mic:



Dificultatea aceasta a fost înlăturată prin efectuarea topiturii alcaline cu amidură de sodiu (Pfleger). Punctul de topire mai scăzut al acestui reactiv permite lucrul la temperatură mai joasă, 200°, cu randament mare (Uzina chimică din Höchst, 1901). Astăzi se lucrează cu un amestec de hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și amidură de sodiu.

O perfecționare a ultimului procedeu de mai sus constă în obținerea fenilglicocolului prin condensarea directă a anilinei cu formaldehidă și acid cianhidric:

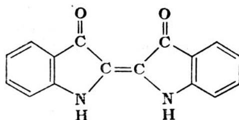


$$C_6H_5—NH_2 + CH_2O \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5-N=CH_2 \xrightarrow{+HCN} C_6H_5—NH—CH_2—CN$$

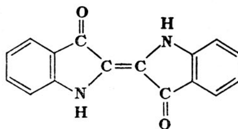
$$\xrightarrow{\text{hidrol.}} C_6H_5—NH—CH_2—COOH$$

Proprietăți. Structură. Indigoul se prezintă ca o pulbere albastră închis, cu p. t. 390° (în absența aerului). În stare topită, indigoul este roșu și tot roșii sînt și vaporii lui. În apă, alcool, eter și benzen, indigoul este practic insolubil; se dizolvă greu în cloroform și în dizolvanții fierbînd la temperatură ridicată, cum este nitrobenzenul. Are proprietăți amfotere: formează un clorhidrat cînd este tratat cu HCl, în absența apei, și dă naștere unei combinații sodate verzi, sub acțiunea hidroxidului de sodiu. Cu reactivii grupei carbonil reacționează, în general, una singură dintre grupele cetonice; cu hidroxilamină se obține o monoximă.

Formula clasică a indigoului conține o legătură dublă între cele două nuclee indoxilice; este deci de prevăzut existența a doi izomeri *cis-trans*.

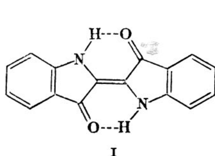


cis-Indigo

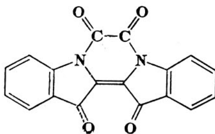


trans-Indigo

Indigoul solid și în soluție are numai configurația *trans*, confirmată prin analiză cu raze X. Aceasta este stabilizată prin două legături de hidrogen intramoleculare, așa cum se arată în formula I de mai jos:



I



II

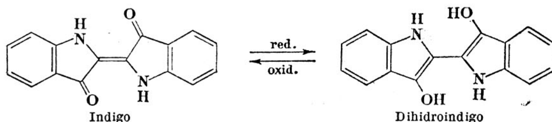
Apariția unei forme labile, *cis*, a fost afirmată de diferiți cercetători. O asemenea formă, dacă există, este extrem de nestabilă și de aceea nu poate fi exact caracterizată. În special nu reiese din studiul spectrelor în ultraviolet și vizibil existența unor forme instabile în soluțiile indigoului și ale derivaților săi halogenați, după expunerea lor la lumină ultravioletă

(W. R. Brode, 1954) (în timp ce tioindigoul și derivații săi trec sub acțiunea luminii ultraviolete în forme *cis* instabile, dar exact caracterizate).

Instabilitatea formei *cis* a indigoului dovedește rotație liberă ușoară în jurul legăturii C=C centrale a moleculei. Această legătură nu are deci un caracter rigid ca de ex. legătura C=C din 2-butenă; ea are un caracter parțial de legătură simplă, datorit faptului că structurile indigoului cu sarcini despărțite (v. formulele p. 558) contribuie în mod substanțial la starea reală a moleculei. Forma *cis* a indigoului, în stare „înghețată", poate exista numai în compuși ciclici rigizi, cum este produsul de condensare al indigoului cu clorură de oxalil (în piridină, la temperatura camerei), formulat mai sus (II).

Despre cauza variației considerabile a culorii indigoului cu natura dizolvantului s-a vorbit în alt loc (p. 558).

Dihidroindigoul, *leucoindigo*, numit și *alb de indigo*, se obține în stare dizolvată, ca fenoxid, prin reducerea indigoului, cel mai bine cu ditionit de sodiu în soluție alcalină:



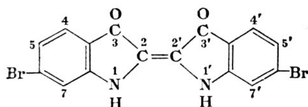
Soluția aceasta de culoare galbenă, „cada de indigo" servește în vopsitoria textilă, după cum s-a arătat în alt loc (p. 461). Prin acidularea acestei soluții bazice, în absența aerului, se precipită dihidroindigoul sub formă de cristale albe nestabile, care se oxidează repede la aer regenerînd indigoul; cei doi atomi de hidrogen eliminați sînt acceptați de o moleculă de O_2 care trece în H_2O_2.

Esterul disulfuric al leucoindigoului se obține prin tratarea leucoindigoului uscat, cu acid clorsulfonic, în soluție de piridină (esterificare la grupele OH). Sarea de sodiu a acestui ester se utilizează sub numele de *indigosol* sau *soledon*, în vopsitoria textilă, evitîndu-se astfel vopsitorului prepararea căzii de indigo. După fixare pe fibră, esterul sulfuric este hidrolizat într-o baie acidă, punîndu-se în libertate leucoindigo care apoi se oxidează. Se prepară prin acest procedeu și indigosoli ai altor coloranți de cadă.

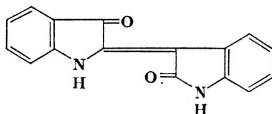
Coloranți înrudiți cu indigoul. Indigoide. *Acidul indigo*-5,5'-*disulfonic*, numit și *indigo-carmin*, se obține prin sulfonarea directă a indigoului, cu acid sulfuric concentrat, la temperatură ridicată. Colorantul acesta, ușor solubil în apă, are aceeași culoare albastră ca indigoul.

6,6'-*Dibromindigoul*, obținut sintetic, este identic cu *purpura antică*, izolată întîi de Fenicieni, dintr-o moluscă, *Murex brandaris*, ce trăiește în Mediterana orientală. Din 12 000 moluște s-au putut obține numai 1,4 g colorant (P. Friedländer, 1908). Introducerea atomilor de halogen în molecula indigoului produce, după cum se vede, o deschidere a culorii. Colorația realizată pe fibră cu acest colorant, celebru în antichitate, este departe de a egala în frumusețe pe aceea obținută cu coloranții sintetici similari, în

special cu derivaţii di-, tri- şi tetrabromuraţi şi cloruraţi ai indigoului care se fabrică şi industrial (Brillant-indigo, Albastru Ciba etc.).



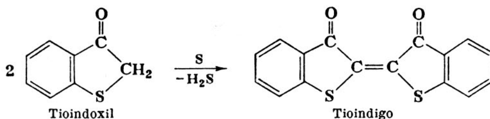
Purpura antică



Indirubina

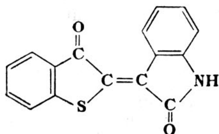
Indirubina (roşul de indigo), care însoţeşte indigoul natural, se obţine şi sintetic prin condensarea indoxilului cu isatină.

Tioindigoul se obţine din *tioindoxil* ((hidroxitionaften) a cărui preparare a fost descrisă în alt loc. Oxidarea tioindoxilului la tioindigo se face prin încălzire cu sulf în prezenţa hidroxidului de sodiu:

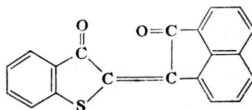


Tioindoxil
Tioindigo

Tioindigoul este, întocmai ca şi indigoul, un colorant de cadă (roşu) deosebit de rezistent şi frumos. Se fabrică o serie de derivaţi cloruraţi, bromuraţi şi etoxilaţi ai tioindigoului. Alţi coloranţi din această clasă se obţin prin condensarea tioindoxilului cu dicetone, de ex. *ecarlatul de tioindigo*, prin condensare cu isatină şi *ecarlatul de Ciba*, prin condensare cu acenaftenchinonă:



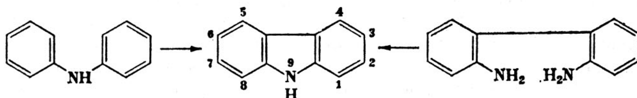
Ecarlat de tioindigo



Ecarlat de Ciba

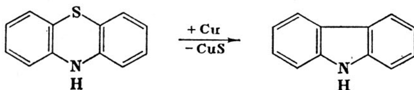
Grupa carbazolului. *Carbazolul (dibenzopirolul)* se găseşte în mari cantităţi în gudroanele cărbunilor de pămînt, în fracţiunea care conţine antracenul şi fenantrenul. Separarea de aceste hidrocarburi se face prin dizolvare selectivă sau cu ajutorul combinaţiei sale cu hidroxidul de potasiu.

Sintetic se obţine carbazol la trecerea vaporilor de difenilamină prin tuburi încălzite la roşu sau prin încălzirea 2,2'-diaminobifenilului cu acizi:

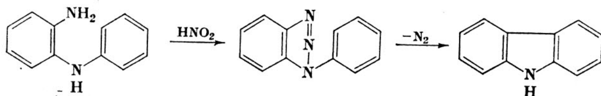


Difenilamină
Carbazol
2,2'-Diaminobifenil

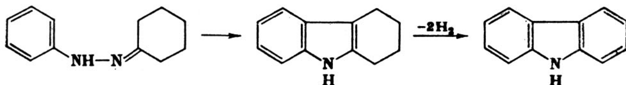
Fenotiazina se transformă în carbazol la încălzire cu cupru:



o-Amino-difenilamina dă prin diazotare 1-fenil-1,2,3-benzotriazol; acesta pierde azot la încălzire, transformîndu-se în carbazol (Graebe şi Ullmann, 1896):



Sinteza indolului după E. Fischer, aplicată la fenilhidrazona ciclohexanonei, duce la tetrahidrocarbazol (Borsche, 1908). Dehidrogenarea la carbazol se poate face cu catalizatori de hidrogenare în prezenţa unor acceptori pentru hidrogen (fenol, acid cinamic, olefine) sau cu cloranil:



Prin această metodă se pot obţine numeroşi derivaţi ai carbazolului alchilaţi la nucleele benzenice.

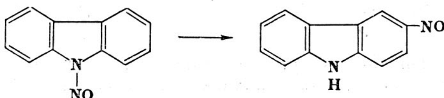
Închiderea inelului carbazolic („carbazolizarea") prin topirea antrachinonaminelor secundare (antrimide) cu clorură de aluminiu este folosită pentru obţinerea unor coloranţi antrachinonici de cadă, după cum s-a arătat în alt loc.

Carbazolul formează cristale incolore cu p. t. 245—247° (dar numai 235—238° în cazul carbazolului obţinut din gudroane, greu de purificat) şi p. f. 351°.

Întocmai ca pirolul şi indolul, carbazolul nu este bazic, ci are un caracter slab acid, căci formează un compus cu potasiul metalic $(C_6H_4)_2NK$ şi descompune compuşii organo-magnezieni dînd hidrocarbura respectivă şi un compus magnezian $(C_6H_4)_2NMgX$. Carbazolul potasic tratat cu iodură de metil sau etil dă N-metil-, respectiv N-etilcarbazol. Acelaşi rezultat se obţine tratînd carbazolul cu agenţi de alchilare, în prezenţa hidroxidului de potasiu. În mod similar se obţin N-acetil- şi N-benzoilcarbazolii.

Prin oxidare cu permanganat de potasiu, în soluţie de acetonă, carbazolul este transformat în 9,9-*dicarbazil*, $(C_6H_4)_2N—N(C_6H_4)_2$ (v. comportarea similară a difenilaminei, care trece în tetrafenilhidrazină, vol. I).

Carbazolul poate fi uşor substituit cu reactanţi electrofili; noii substituenţi intră în poziţia 3. Cu nitrit de sodiu, în soluţie de acid acetic, carbazolul formează întîi N-*nitrozocarbazol*, care se transpune însă cu acid clorhidric, la temperatura camerei, în 3-*nitrozocarbazol*:

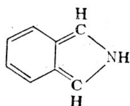


La temperatură mai înaltă, cu exces de N_2O_3, se formează 3-*nitrocarbazol*, prin oxidarea grupei nitrozo. (Ca produs secundar apare în această reacţie N-nitrozo-3-nitrocarbazol; grupa nitrozo de la azot poate fi îndepărtată prin hidroliză cu HCl.) Prin reducerea 3-nitrocarbazolului se obţine 3-*aminocarbazolul*. Acesta are caracter de amină aromatică şi poate fi diazotat.

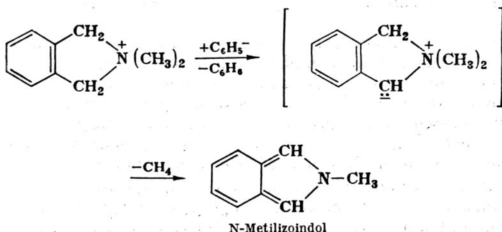
Prin clorurare sau bromurare directă, carbazolul dă derivaţi 3-mono- sau 3,6-dihalogenaţi. De asemenea, carbazolul ia parte la sinteze de cetone după Friedel-Crafts. Carbazolul se condensează în poziţia 3 cu nitrozo-derivaţi aromatici. Astfel, condensarea carbazolului cu *p*-nitrozofenol duce la un indofenol, care serveşte ca materie primă pentru fabricarea unui important colorant de sulf, albastrul hidron. Aceasta este cea mai importantă aplicaţie tehnică a carbazolului.

Prin tratarea carbazolului cu acetilenă sub presiune, la 150°, în prezenţa unor cantităţi mici de bază, se obţine N-*vinilcarbazolul* $(C_6H_4)_2N-CH=CH_2$ (W. Reppe). Acest compus trece uşor într-un polimer macromolecular, transparent şi flexibil, folosit ca izolator electric.

Grupa izoindolului. Teoria prevede existenţa unui izomer al indolului cu alăturata structură *orto*-chinoidă. Încercările de a prepara această substanţă au rămas multă vreme fără succes.



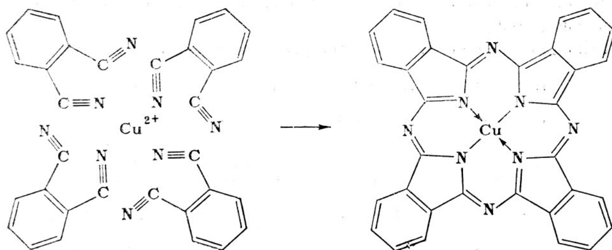
N-*Metilizoindolul* a fost obţinut prin acţiunea fenillitiului (bază, acceptor de protoni) asupra unei săruri cuaternare ciclice; intermediar se formează o ilidă (vol. I), care se stabilizează prin eliminare de metan (G. Wittig, 1951):



N-Metilizoindol

N-Metilizoindolul arată reacţiile tipice ale pirolului: nu este bazic; se dizolvă în acizi diluaţi rezinificîndu-se imediat şi dă reacţia de culoare cu surceaua de brad şi cu dimetilamino-benzaldehida, după Ehrlich (p. 592). Spre deosebire de pirol, formează însă un aduct cu anhidrida maleică şi prin urmare are şi funcţiunea unei diene.

Ftalocianine. La încălzirea dinitrilului acidului ftalic cu săruri de cupru se formează (după cum s-a observat accidental în 1927) un colorant albastru, ale cărui molecule sînt compuse din patru resturi de izoindol legate în acelaşi mod ca resturile de pirol în porfirine (R. P. Linstead, 1934):



Sinteza aceasta decurge în mai multe etape, ale căror intermediari sînt cunoscuţi. Procedeele tehnice pentru fabricarea ftalocianinelor pornesc de la ftalimidă sau chiar de la un amestec de anhidridă ftalică şi uree, care se încălzesc cu săruri de cupru sau de alte metale. Ftalocianina sodică se obţine încălzind ftalonitrilul cu o soluţie de alcoxid, obţinută din sodiu şi hexanol sau heptanol.

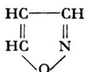
Ftalocianina liberă corespunde formulei de mai sus, dar conţine 2H în loc de Cu. Ftalocianinele sînt substanţe frumos cristalizate, insolubile, ce se caracterizează printr-o extraordinară stabilitate. Remarcabilă este marea lor tendinţă de a forma complecşi cu ioni metalici. Complecşii cu metale alcaline şi alcalino-pămîntoase conţin metalul în formă ionică şi pot fi descompuşi cu acizi şi chiar cu apă. Dimpotrivă, complecşii metalelor tranziţionale conţin metalul legat covalent şi sînt extrem de stabili. Ftalocianina cuprică sublimă fără descompunere pe la 550° şi se dizolvă în acid sulfuric concentrat, din care se precipită neschimbată la diluare. Analiza cristalografică cu raze X confirmă structura plană, de mai sus, analoagă porfirinelor. Datorită frumuseţii nuanţelor lor (în special albastre şi verzi) şi a marii lor rezistenţe faţă de agenţii fizici şi chimici, ftalocianinele sînt folosite drept coloranţi.

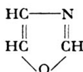
II. INELE DE CINCI ATOMI, POLIHETEROATOMICE

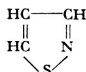
Se numesc *azoli* (Hantzsch, 1888) combinaţiile cu cicluri de cinci atomi care conţin, ca heteroatomi, N şi O, S sau N. Ne putem închipui aceşti compuşi derivaţi de la furan, tiofen sau pirol, prin înlocuirea uneia sau mai multor grupe CH, cu atomi de azot.

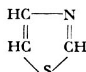
Azolii au caracter aromatic, uneori foarte pronunţat. Caracterul aromatic se manifestă printr-o mare rezistenţă la oxidare şi prin uşurinţa cu care se produc reacţii de substituţie electrofilă. Pirazolul, imidazolul, triazolul şi tetrazolul prezintă o tautomerie de un tip special, *tautomeria azolilor*, care influenţează în mod caracteristic comportarea chimică a acestor compuşi (v. p. 640 şi 646).

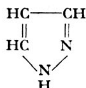
Principalele cicluri de bază din grupa azolilor sînt:

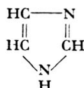

1,2-Oxazol (Izoxazol)

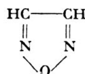

1,3-Oxazol (Oxazol)

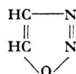

1,2-Tiazol (Izotiazol)

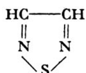

1,3-Tiazol (Tiazol)

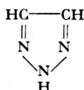

1,2-Diazol (Pirazol)

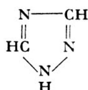

1,3-Diazol (Imidazol)

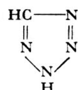

1,2,5-Oxadiazol (Furazan)


1,2,3-Oxadiazol


1,2,5-Tiodiazol (Piaztiol)

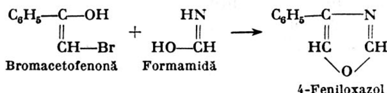

1,2,3-Triazol (Osotriazol)


1,2,4-Triazol

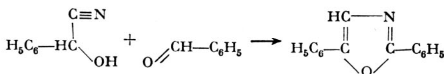

Tetrazol

(Despre numerotarea poziţiilor în ciclurile azolilor v. p. 566.)

Grupa oxazolului. Derivaţii *oxazolului* se obţin prin mai multe metode, de ex. prin condensarea α-brom-cetonelor cu amide (formulate aici amîndouă în forma enolică ipotetică):



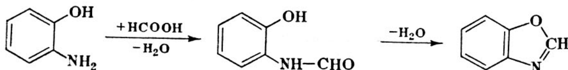
Un amestec de nitril mandelic cu o aldehidă aromatică, saturat cu acid clorhidric gazos, depune clorhidratul 2,5-difeniloxazolului:



A fost preparat și oxazolul nesubstituit. Inelul oxazolului se regăsește și în azlactone (v. p. 362 și 372).

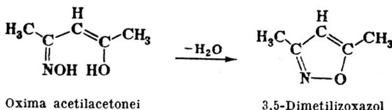
Oxazolii sînt baze slabe. Termenii inferiori au un miros asemănător cu al piridinei și sînt miscibili cu apa în orice proporție. Prin încălzire cu acizi tari, nucleul oxazolic este scindat hidrolitic, în amine și acizi. Și față de agenții oxidanți sau reducători oxazolii sînt puțin rezistenți.

Benzoxazolii se obțin prin încălzirea *o*-amino-fenolilor cu acizi sau cu anhidride de acizi, la 160°:



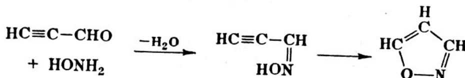
Benzoxazolul are p.t. 30° și p.f. 182°. Prin hidroliză cu acizi minerali, se desface în aminofenol și acidul carboxilic respectiv.

Grupa izoxazolilor. *Izoxazolii* se formează din oximele derivaților β-dicarbonilici prin eliminare de apă:



Oxima acetilacetonei 3,5-Dimetilizoxazol

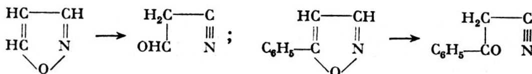
Izoxazolul propriu-zis se obține din aldehida propargilică (vol. I) și hidroxilamină. Intermediar se formează probabil oxima acestei aldehide:



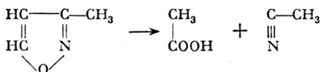
Cu omologi ai aldehidei propargilice se obțin omologi ai izoxazolului, cu grupe alchil în poziția 5.

Izoxazolul este un lichid incolor, mobil, cu p.f. 95° și miros de piridină. Izoxazolii, ca și pirazolii, sînt baze slabe.

Izoxazolii cu poziția 3 liberă se transpun sub influența alcaliilor, chiar la rece, în 3-aldo- sau 3-ceto-nitrili:



Izoxazolii cu poziția 3 ocupată și poziția 5 liberă, tratați în mod similar, se scindează în acizi carboxilici și nitrili:



Izoxazolonele, cetone ale unor dihidrooxazoli ipotetici, se formează ușor din oximele esterilor β-cetonici, prin eliminare de alcool, după cum s-a arătat în alt loc.

Cicloserina (oxamicina, seromicina), un antibiotic izolat dintr-o tulpină de *Streptomyces* (v. p. 396), are structura 4-amino-3-izoxazolidonei și a fost obținut și prin sinteză:

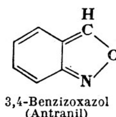


Cicloserina este eficace față de numeroase bacterii atît gram-pozitive cît și gram-negative, precum și față de *Mycobacterium tuberculosis*.

Benzizoxazolii conțin un nucleu benzenic condensat cu un nucleu izoxazolic. Sînt posibili doi izomeri, ambii cunoscuți:

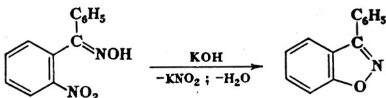


4,5-Benzizoxazol
(Indoxazen)



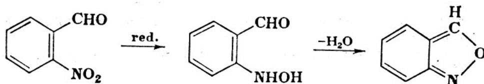
3,4-Benzizoxazol
(Antranil)

O metodă generală pentru obținerea 4,5-benzizoxazolilor constă în tratarea *o*-halogeno- sau *o*-nitro-oximelor aromatice, de ex. a *o*-nitrobenzofenon-oximei, cu alcalii:



4,5-*Benzizoxazolul* (lichid, p.f. 84°/11 mm) se obține din monoacetatul salicilaldoximei prin încălzire în vid. Sub acțiunea alcaliilor trece în nitrilul acidului salicilic.

Antranilul poate fi considerat ca o anhidridă internă a *o*-hidroxilamino-benzaldehidei (Bamberger):

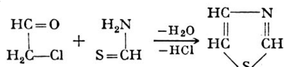


Redusă în mod similar, *o*-nitroacetofenona trece în C-metilantranil.

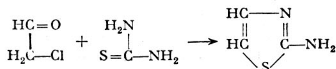
Metoda de preparare cea mai practică pornește de la *o*-nitrotoluen, care tratat cu oxid mercuric în soluție alcalină dă un compus $O_2N—C_6H_4CHHg_2O$; acesta trece cu acid clorhidric concentrat în antranil (Reissert).

Antranilul este un lichid (p.f. 99°/13 mm) cu miros particular, remarcabil prin marea sa rezistență față de agenții chimici (de ex. H_2SO_4 și $AlCl_3$). Formularea *orto*-chinoidă de mai sus este confirmată prin reacția de reducere, care dă *o*-aminobenzaldehidă și prin sinteza dien.

Grupa tiazolului. Derivații tiazolului se pot ușor prepara prin diverse metode sintetice, datorite în mare parte lui Hantzsch (1888). Tiazolul propriu-zis se obține din cloracetaldehidă și tioformamidă:



În același mod reacționează cloracetaldehida cu tioureea dînd 2-*aminotiazolul*:



Lucrînd în mod similar cu cloracetonă, se obține 4-*metil*-2-*aminotiazolul*. Grupa NH_2 din acești compuși se poate elimina prin diazotare și reducere, obținîndu-se tiazol, respectiv 4-metiltiazol. 2-Aminotiazolul este un intermediar la fabricarea unui medicament mult folosit, *sulfatiazolul* (p. 443).

Tiazolul are un caracter aromatic bine precizat. Proprietățile fizice și chimice se aseamănă în totul cu ale piridinei, în același mod în care proprietățile tiofenului au o mare analogie cu ale benzenului. Tiazolul este un lichid cu p. f. 117° (piridina are p. f. 115°). Mirosul se confundă aproape cu al piridinei. Tiazolii sînt baze terțiare slabe; ei dau săruri cu acizii tari și iodalchilați cu iodurile de alchil. Față de agenții oxidanți și reducători sînt foarte rezistenți.

Derivați hidrogenați ai tiazolului. Se cunosc derivați atît ai *dihidrotiazolului* sau *tiazoline*, cît și ai *tetrahidrotiazolului* sau *tiazolidine*. Un derivat al acestui compus din urmă, *rodanina*, a fost descris în alt loc (p. 363). Inelul tiazolidinic se întîlnește în molecula unui antibiotic important, penicilina.

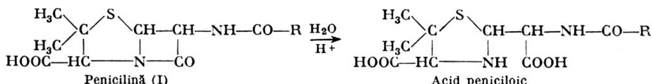
Penicilina. După cum a observat A. Fleming (1929), unele mucegaiuri, cum sînt *Penicillium notatum* și *P. chrysogenum*, produc un antibiotic care acționează asupra unui număr mai mare de bacterii și este eficace în concentrație mai mică decît sulfamidele. *Penicilina* se obține prin procedee fermentative, prin cultivarea mucegaiului pe medii conținînd substanțe nutritive, necesare creșterii acestuia. Din soluțiile rezultate se izolează antibioticul, prin metode extractive.

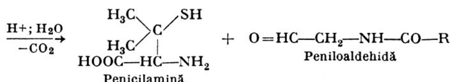
Penicilina obținută într-o fermentație normală este un amestec de mai multe substanțe care corespund formulei I (p. 636), deosebindu-se între ele prin natura radicalului R, care poate fi: $C_6H_5CH_2$ (penicilină G), $C_6H_5OCH_2$ (V), pentenil-2 (F), *n*-amil (dihidro-F) și altele.

În practică se utilizează cel mai mult penicilina G, mai stabilă și mai ușor de obținut. Aceasta se obține aproape exclusiv dacă se adaugă, în lichidul supus fermentației, acid fenilacetic sau mai bine amida sa. Aceasta este deci un *precursor*, pe care microorganismul îl încorporează în molecula penicilinei pe care o va sintetiza.

Structura penicilinei a fost stabilită prin reacții de hidroliză. Penicilina suferă extrem de ușor, mai ales în mediu acid sau sub influența unei enzime, *penicilaza*, o hidroliză prin care se

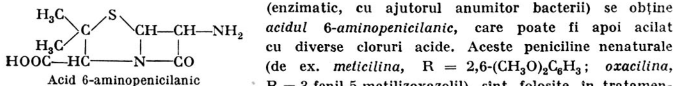
deschide inelul β-lactamic caracteristic al acestor substanţe. Hidroliza mai avansată duce uşor la aşa-numita *penicilamină* (p. 393), un tioamino-acid, alături de *peniloaldehidă*:



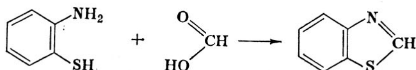


Există fireşte mai multe peniloaldehide, după natura radicalului R. Penicilamina aparţine seriei D şi are deci configuraţie opusă aceleia a majorităţii amino-acizilor naturali.

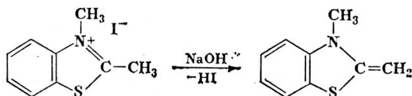
Prin sinteză parţială s-au preparat o serie de peniciline, în care R este diferit de radicalii conţinuţi în penicilinele naturale. Prin eliminarea grupelor acil (RCO) din penicilinele naturale (enzimatic, cu ajutorul anumitor bacterii) se obţine *acidul 6-aminopenicilanic*, care poate fi apoi acilat cu diverse cloruri acide. Aceste peniciline nenaturale (de ex. *meticilina*, R = 2,6-$(CH_3O)_2C_6H_3$; *oxacilina*, R = 3-fenil-5-metilizoxazolil) sînt folosite în tratamentul infecţiilor cu germeni patogeni rezistenţi faţă de penicilinele naturale folosite curent.



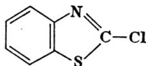
Benzotiazolul şi derivaţii săi se obţin (analog benzoxazolilor, v. mai sus) prin condensarea *o*-amino-tiofenolilor cu acizi carboxilici. Cu acid formic se obţine chiar benzotiazolul:



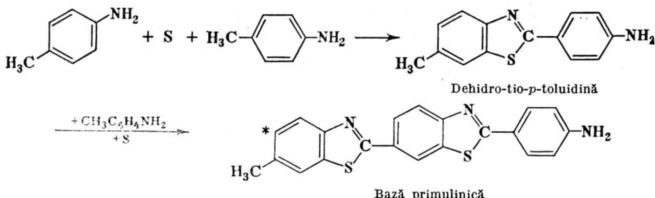
Benzotiazolul este un lichid cu p. f. 234°, avînd proprietăţi fizice şi chimice mult asemănătoare cu ale chinolinei. Prin topire cu alcalii, benzotiazolii se rup în *o*-amino-tiofenoli şi acizi carboxilici. Benzotiazolii formează săruri cuaternare cu compuşii halogenaţi. Sarea cuaternară obţinută din 2-metil-benzotiazol şi iodură de metil pierde acid iodhidric sub acţiunea hidroxidului de sodiu şi dă N-*metil*-2-*metilen-benzotiazolina* (printr-o reacţie analoagă celor observate la 2-metilpiridină şi 2-metilchinolină):



2-*Clor-benzotiazolul* (p. t. 24°; p. f. 248°) se obţine din fenilsenevol cu pentaclorură de fosfor. Clorul în acest compus este reactiv: prin reducere, 2-clor-benzotiazolul trece în benzotiazol, iar prin tratare cu etoxid de sodiu trece în 2-*etoxi-benzotiazol.* În mod analog reacţionează cu amoniac, anilină şi hidrosulfură de sodiu, dînd 2-*amino-benzotiazolul*, 2-*anilino-benzotiazolul*, respectiv 2-*hidrotio-benzotiazolul.* Acest compus din urmă, numit şi *mercapto-benzotiazol* (p. t. 179°), se fabrică industrial prin încălzirea anilinei cu sulfură de carbon şi sulf, la 240°. Mercapto-benzotiazolul se utilizează pe scară mare ca accelerator pentru vulcanizarea cauciucului.



Coloranţi benzotiazolici. De la benzotiazol derivă cîţiva coloranţi substantivi pentru bumbac, importanţi. Prin topirea *p*-toluidinei cu sulf, la 180—200°, se obţin doi compuşi, denumiţi *„dehidro-tio-p-toluidină"* şi *„bază primulinică":*

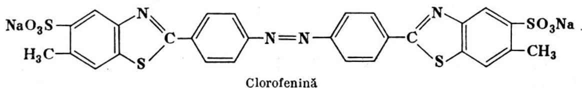


Dehidro-tio-*p*-toluidină

Bază primulinică

Primulina, colorantul propriu-zis, galben cu rezistenţă slabă la lumină, se obţine prin sulfonarea bazei primulinice, în poziţia * (Green, 1887). Diazotată direct pe pînză şi apoi cuplată, primulina trece în coloranţi rezistenţi (v. coloranţii de developare). Nuanţa depinde de componenta de cuplare: ea este galbenă cu resorcină, roşie cu β-naftol, brună cu sare R (p. 447).

Prin sulfonarea aşa-numitei dehidro-tio-*p*-toluidine şi oxidarea acidului sulfonic rezultat, cu hipoclorit, la rece, se obţine un colorant azoic galben pentru lînă, mătase şi bumbac, rezistent la lumină dar mai puţin la spălare:

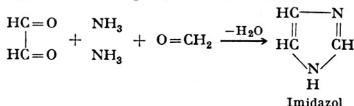


Clorofenină

Prin oxidarea, în mod similar, a primulinei se obţine un colorant direct pentru bumbac, preţios, *galbenul sirius supra RT.*

Despre *coloranţii cianinici cu nucleu benzotiazolic* s-a vorbit în alt loc.

Grupa imidazolului. *Imidazolul (glioxalina)* se formează la încălzirea glioxalului cu amoniac. Reacţia se atribuie descompunerii parţiale a glioxalului, cu formare de formaldehidă (Debus, 1858). Se obţin randamente mai bune dacă se adaugă, de la început, formaldehidă:



Imidazol

Reacţia aceasta se poate generaliza înlocuind glioxalul prin alţi derivaţi dicarbonilici şi formaldehida prin alte aldehide (Japp; Radzizewski; 1882; v. şi vol. I):

$$\begin{array}{c} C_6H_5{-}CO \\ | \\ C_6H_5{-}CO \\ \text{Benzil} \end{array} + \begin{array}{c} NH_3 \\ \\ NH_3 \end{array} + \underset{\text{Benzaldehidă}}{O{=}HC{-}C_6H_5} \longrightarrow \begin{array}{c} C_6H_5{-}C{=\!=}N \\ C_6H_5{-}C \quad C{-}C_6H_5 \\ \diagdown N \diagup \\ H \end{array}$$

2,4,5-Trifenilimidazol (Lofină)

În locul 1,2-dicetonelor se pot utiliza şi aciloine (acetoină, benzoină, furoină), dacă se adaugă acetat cupric care oxidează aciloinele la dicetone (Weidenhagen, 1935).

Formarea 4-metilimidazolului la tratarea glucozei şi a altor zaharuri cu hidroxid de zinc şi amoniac se datoreşte apariţiei intermediare a metilglioxalului (v. p. 225) (A. Windaus, 1905):

$$\begin{array}{c} CH_3{-}CO \\ | \\ HCO \end{array} + \begin{array}{c} NH_3 \\ \\ NH_3 \end{array} + CH_2O \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3{-}C{=\!=}N \\ HC \quad CH \\ \diagdown N \diagup \\ H \end{array}$$

2,4,5-*Trifenilimidazolul (lofina)* se obţine cel mai uşor prin încălzirea hidrobenzamidei (vol. I) (Laurent, 1845):

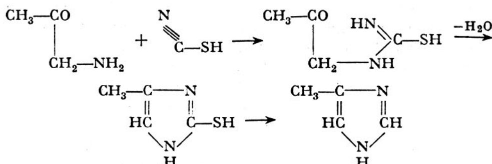
$$\begin{array}{c} C_6H_5{-}CH{=}N \diagdown \\ \quad CH{-}C_6H_5 \\ C_6H_5{-}CH{=}N \diagup \\ \text{Hidrobenzamidă} \end{array} \xrightarrow{130^\circ} \begin{array}{c} C_6H_5{-}HC{-\!-}N \\ C_6H_5{-}HC \quad C{-}C_6H_5 \\ \diagdown N \diagup \\ H \\ \text{Amarină} \end{array} \underset{-H_2}{\xrightarrow{300^\circ}} \begin{array}{c} C_6H_5{-}C{=\!=}N \\ C_6H_5{-}C \quad C{-}C_6H_5 \\ \diagdown N \diagup \\ H \\ \text{Lofină} \end{array}$$

α-Amino-nitrilii aromatici (obţinuţi din cianhidrinele aldehidelor aromatice şi NH_3, v. şi p.361) dau cu aldehidele aromatice şi acid clorhidric uscat clorhidraţii 2,4-diaril-imidazolilor:

$$\begin{array}{c} C{\equiv}N \\ | \\ C_6H_5{-}CH{-}NH_2 \end{array} + O{=}HC{-}C_6H_5 \longrightarrow \begin{array}{c} HC{=\!=}N \\ C_6H_5{-}C \quad C{-}C_6H_5 \\ \diagdown N \diagup \\ H \end{array}$$

Prin tratarea α-amino-aldehidelor, a α-amino-cetonelor sau a acetalilor lor cu rodanură de potasiu se obţin derivaţi substituiţi ai tioureii care, sub influenţa acidului clorhidric sau sulfuric, trec prin ciclizare în 2-mercaptoimidazoli. Grupa SH se înlocuieşte apoi cu H, fie prin oxidare cu

HNO_3 (Wohl şi Markwald, 1889), fie prin reducere cu Ni-Raney (Heilbron, 1947):

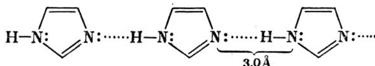


Proprietăţi şi reacţii. Imidazolul formează cristale incolore cu p. t. 90° şi p. f. 256°. Imidazolul este extrem de solubil în apă şi în dizolvanţii polari şi greu solubil în hidrocarburi şi în alţi dizovanţi nepolari.

Asociaţia moleculară a azolilor. Punctul de fierbere al imidazolilor (şi al altor azoli) este mult mai ridicat decît al pirolului, deşi aceşti compuşi au practic aceeaşi greutate moleculară:

	Pirol	Imidazol	1,3,4-Triazol	Tetrazol
p.f.	130°	256°	260°	subl.
p.t.	lichid	90°	121°	156°

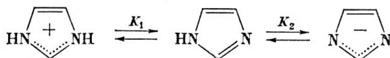
S-a dedus de aici că imidazolul (şi ceilalţi azoli) formează asociaţii moleculare de tipul:



S-a stabilit într-adevăr că distanţele interatomice N···N, măsurate prin raze X, la imidazolul lichid, sînt de 3,0 Å, mai mici decît legătura van der Waals (H. Zimmermann, 1958). În soluţie, în dizolvanţi nepolari, imidazolul este de asemenea asociat, dar gradul de asociaţie variază cu concentraţia soluţiei. Din studiul spectrelor în infraroşu s-a conchis că la concentraţia 10^{-4} molară, în CCl_4, există numai monomer; la concentraţii mai mari se stabileşte un echilibru monomer ⇄ dimer ⇄ trimer (Anderson şi colab. 1961). Momentul electric al imidazolului este 6,2 D în soluţii concentrate, dar scade pînă la 3,8 D la diluare.

Prin alchilarea imidazolului la atomul de azot, asociaţia moleculară nu mai este posibilă. De aceea N-metilimidazolul fierbe mult mai jos decît imidazolul, la 198°.

Imidazolul este o bază relativ tare ($K_b = 1{,}1 \cdot 10^{-7}$), incomparabil mai tare decît pirolul şi pirazolul şi chiar decît piridina. În consecinţă, imidazolul formează săruri cristalizate cu acizii tari. Pe de altă parte, el este un acid mai tare decît pirolul. Imidazolul este deci un amfolit, avînd două valori pK_a;

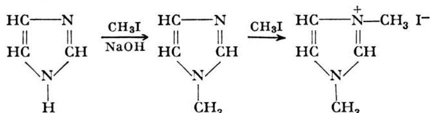


Imidazolul descompune compuşii organo-magnezieni dînd compuşi magnezieni, întocmai ca pirolul; din soluţia amoniacală de săruri de argint, imidazolul precipită o sare de argint, greu solubilă în exces de amoniac.

Imidazolul şi derivaţii săi sînt mai puţin reactivi decît pirolul. Ei rezistă acidului iodhidric la 300° şi nu pot fi hidrogenaţi catalitic. Fenilimidazolii şi benzimidazolii, supuşi hidrogenării catalitice, reacţionează numai la nucleele benzenice. De asemenea, nucleul imidazolic nu este oxidat de acidul cromic; cu permanganatul de potasiu şi apa oxigenată inelul imidazolic este însă distrus, formîndu-se amida acidului oxalic.

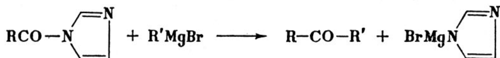
Imidazolii suferă substituţie aromatică tipică. Ei pot fi halogenaţi, sulfonaţi, nitraţi şi cuplaţi cu amine aromatice diazotate, formînd derivaţi azoici; nu pot fi însă nitrozaţi cu acid azotos.

Prin *alchilare*, o grupă NH a nucleului imidazolic se transformă într-o grupă NR. Alchilarea se poate efectua cu halogenuri sau sulfaţi de alchil şi tratarea sării cuaternare rezultate cu alcalii, sau prin tratarea sărurilor de argint ale imidazolilor cu halogenuri de alchil, sau, în sfîrşit, prin tratarea imidazolilor liberi cu diazometan. N-Alchil-imidazolii, obţinuţi în aceste reacţii, trataţi din nou cu o halogenură de alchil, dau săruri cuaternare la atomul de azot nealchilat al moleculei:



Aceste săruri cuaternare se descompun complet la încălzire cu hidroxizi alcalini, iar ambii atomi de azot apar ca amine primare (în cazul de mai sus ca CH_3NH_2).

N-*Acil-imidazolii* conţin o legătură bogată în energie şi sînt excelenţi agenţi de acilare ai alcoolilor, cu care dau esteri, ai aminelor primare şi secundare, precum şi ai amino-acizilor (v. p. 363). Cu compuşi organo-magnezieni se obţin cetone (H. A. Staab, 1957):



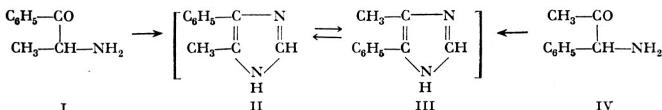
În seria: pirol, imidazol, triazol, tetrazol, acil-derivaţii sînt din ce în ce mai reactivi, electronii neparticipanţi fiind cu atît mai solicitaţi cu cît creşte numărul de atomi de azot din ciclu.

Tautomeria imidazolilor. Imidazolii cu un hidrogen iminic liber, NH, şi cu un substituent în poziţiile 4 sau 5 (sau doi substituenţi neidentici în aceste poziţii) ar trebui să existe în două forme izomere, conform formulelor:

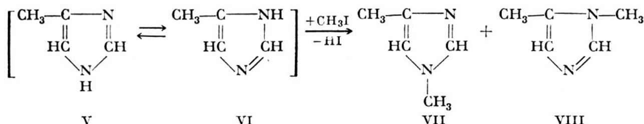


În realitate nu se cunosc două specii chimice corespunzînd formulelor de mai sus, ci numai una singură. Contrar formulării de mai sus, pozițiile 4 și 5 sînt deci echivalente; atomul de hidrogen iminic nu este localizat la unul din atomii de azot, ci molecula se comportă ca și cum atomul de hidrogen ar oscila între cei doi atomi de azot și nu ar aparține în mod permanent nici unuia dintre ei.

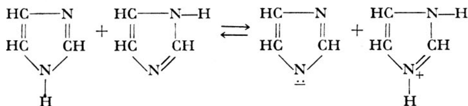
Așa de exemplu, pornindu-se de la amino-cetona I ar trebui să se obțină, după metoda Wohl-Markwald (v. mai sus), 5-metil-4-fenilimidazolul (II); pornindu-se de la amino-cetona IV ar trebui să se obțină 4-metil-5-fenilimidazolul (III). În realitate se obține un singur metil-fenil-imidazol (p.t. 185°):



Pe de altă parte, la metilarea 4(5)-metilimidazolului (v. prepararea mai sus) se obține un amestec de două substanțe diferite, 1,4- și 1,5-dimetilimidazolii (VII și VIII). Metilimidazolul se comportă deci ca și cum ar fi un amestec de două substanțe tautomere, V și VI:



Încercările de a izola izomeri de tipul II și III sau V și VI nu au dus la nici un rezultat și este probabil că izomerii de acest tip au o viață prea scurtă pentru a putea fi izolați. Izomerizarea se face, cu mare probabilitate, prin transferul *intermolecular* al unui proton, de la o moleculă la alta, în cursul unei reacții de ionizare:



Ca și tautomeria ceto-enolică, tautomeria azolilor este un caz de *prototropie* (p. 85), dar suprapus peste o conjugare aromatică. Stabilirea echilibrului tautomer la azoli se face cu foarte mare viteză, fără intervenția vizibilă a vreunui catalizator acid sau bazic, ca la ceto-enoli. Cauza este că legătura N—H din azoli ionizează mult mai repede decît legătura C—H din cetone sau din nitro-derivați.

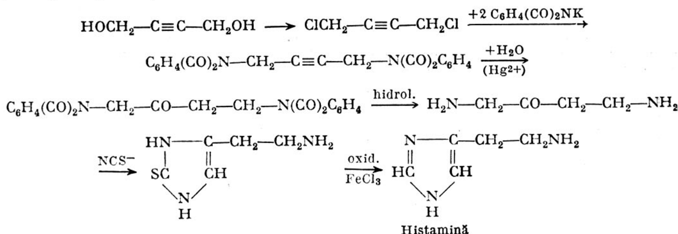
Imidazoli mai importanți. În natură se întîlnesc numeroși și importanți derivați ai imidazolului.

Histidina, 4(5)-imidazolil-3-alanina, este unul din amino-acizii ce apar în proteinele naturale (p. 355). Histidina a fost obținută sintetic pe mai multe căi (v. una dintre ele p. 363). De la histidină derivă numeroși produși naturali, de ex. metilbetaina histidinei *(hercinina)*.

Histamina, 4(5)-imidazolil-2-etilamina (Windaus), se formează din histidină prin decarboxilare produsă de bacteriile de putrefacție (v. p. 384).

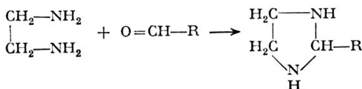
Histamina a fost apoi găsită şi în ergot (cornul secarei), precum şi în numeroase ţesuturi animale (de ex. în mucoasa intestinală şi în glanda hipofiză). Histamina produce în cantităţi extrem de mici efecte fiziologice puternice. Ea stimulează muşchii netezi şi glandele şi are un efect dilatant asupra capilarelor şi contractant asupra uterului. Se presupune că multe fenomene alergice şi alte stări patologice sînt datorite histaminei.

Histamina se prepară industrial din histidină, prin decarboxilare bacterială sau prin încălzire cu acid sulfuric diluat la 270°. Se cunosc mai multe sinteze, printre care una porneşte de la butindiol (vol. I). Acest compus este transformat prin metoda Gabriel (vol. I) şi metoda Kucerov (vol. I) într-o diamino-cetonă, care este supusă reacţiei Wohl-Markwald (v. mai sus) (Fraser şi Raphael, 1952):



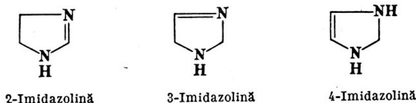
Printre derivaţii naturali ai imidazolului mai menţionăm *purinele*, care conţin un inel imidazolic condensat cu un inel pirimidinic şi alcaloidul *pilocarpina*, un derivat al N-metilimidazolului.

Derivaţi hidrogenaţi ai imidazolului. 1. *Tetrahidroimidazolul* sau *imidazolidina* şi derivaţii ei se obţin prin tratarea 1,2-diaminelor alifatice cu aldehide, de exemplu:

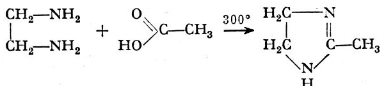


Imidazolidinele sînt substanţe bazice, volatile, care se hidrolizează uşor cu acizi regenerînd diamina şi aldehida din care provin.

2. *Dihidroimidazolii* sau *imidazolinele* pot exista în forma a trei izomeri:



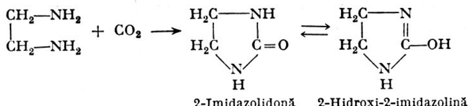
O metodă generală pentru a obține 2-*imidazoline* constă în condensarea 1,2-diaminelor alifatice (primare sau secundare) cu acizi carboxilici sau cu derivați de ai lor (esteri, nitrili etc.) în prezența unei mici cantități de acid clorhidric sau de acid *p*-toluensulfonic:



2-Imidazolinele sînt baze puternice. Ele suferă ușor hidroliză, cu deschiderea inelului și formarea unor diamine monoacilate. Aceeași deschidere a nucleului se produce la benzoilare după Schotten-Baumann. Tratate cu catalizatori de nichel, la 350—400°, 2-imidazolinele se dehidrogenează formînd imidazoli.

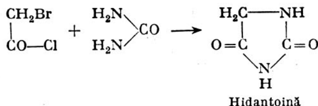
Unii derivați ai 2-imidazolinei sînt utilizați ca detergenți cationici cu proprietăți bacteriostatice, ca fungicide și ca medicamente antihistaminice și vasodilatatoare.

3. *Compuși oxigenați ai imidazolidinei.* 2-*Imidazolidona* se obține prin condensarea etilendiaminei cu fosgen, carbonat de etil, uree și chiar cu bioxid de carbon (la 230° și 100 at):



2-Imidazolidona formează cristale incolore și inodore, cu p. t. 134°, solubile în apă caldă. Se hidrolizează cu acizi sau alcalii, dînd etilendiamină și bioxid de carbon. Inelul imidazolidonic se întîlnește într-un produs natural important, biotina.

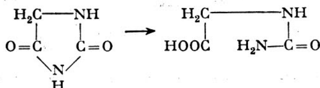
Hidantoina, 2,4-dioxoimidazolidina, se formează în reacția dintre clorura acidului bromacetic și uree (v. și p. 362):


Hidantoină

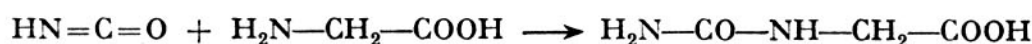
Se poate obține și prin reducerea electrolitică a acidului parabanic.

Hidantoina (p. t. 221°) se dizolvă ușor în apă caldă și este insolubilă în eter. Ca și acidul parabanic, ea formează săruri cu metalele. Grupa CH_2 din hidantoină poate lua parte la reacții de condensare, servind la sinteze de amino-acizi (p. 363).

Prin hidroliză alcalină, hidantoina se transformă în *acidul hidantoinic:*

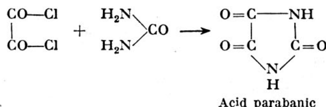


Acest acid se poate obţine şi prin metoda generală de preparare a derivaţilor ureei, din glicocol şi acid cianic:



$$HN{=}C{=}O + H_2N{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow H_2N{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}COOH$$

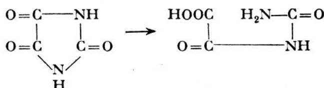
4. *Acidul parabanic*, 2,4,5-trioxoimidazolidina, este ureida acidului oxalic (despre ureidele acizilor monocarboxilici v. vol. I). Se obţine sintetic din clorură de oxalil şi uree sau din acid oxalic, oxiclorură de fosfor şi uree:



Acid parabanic

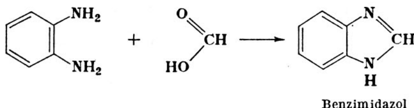
Acidul parabanic se formează de asemenea la oxidarea acidului uric, în anumite condiţii, şi printr-o transpoziţie intramoleculară a aloxanului (p. 735).

Prin hidroliză parţială cu alcalii, acidul parabanic trece în *acidul oxaluric*, monoureida acidului oxalic:



Acidul oxaluric se poate obţine şi din clorura-ester a acidului oxalic, ROOC—COCl, şi uree. Prin tratare cu oxiclorură de fosfor, acidul oxaluric se ciclizează dînd acid parabanic.

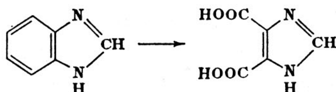
Grupa benzimidazolului. Primul termen al seriei, *benzimidazolul*, se obţine prin condensarea *o*-fenilendiaminei cu acid formic (v. vol. I):



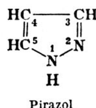
Benzimidazol

Înlocuind acidul formic cu alţi acizi carboxilici se obţin derivaţii substituiţi în poziţia 2 ai benzimidazolului.

Benzimidazolul formează cristale incolore, cu p.t. 170°. Prin oxidare cu permanganat de potasiu se distruge inelul benzenic şi se obţine un acid dicarboxilic al imidazolului:



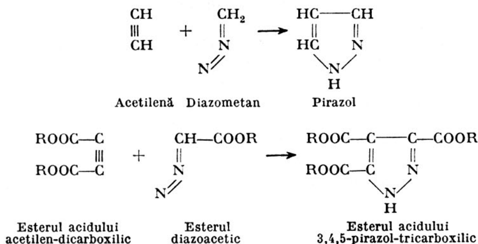
După cum se vede, rezistenţa la oxidare a inelului imidazolic este mai mare decît a celui benzenic.



Pirazol

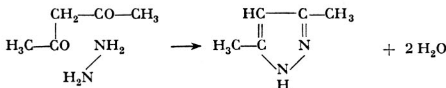
Grupa pirazolului. *Pirazolul*, izomer cu imidazolul, derivă formal, ca şi acesta, de la pirol, prin înlocuirea unei grupe CH cu N. Prin sinteză s-au obţinut numeroşi compuşi din această grupă, printre care se numără importante medicamente şi coloranţi.

Metode de preparare. 1. O metodă generală pentru închiderea inelului pirazolic constă în adiţia diazo-derivaţilor alifatici, cum sînt diazometanul şi esterul diazoacetic, la combinaţii cu triplă legătură (von Pechmann, 1898):



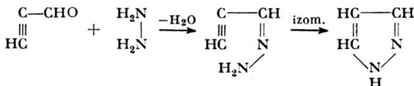
Acizii pirazol-carboxilici obţinuţi în diferitele variante ale acestei sinteze se decarboxilează prin încălzire la 200° şi dau pirazoli mai simpli.

2. 1,3-Dicetonele reacţionează cu hidrazina, dînd 3,5-dialchil-pirazoli. Din acetilacetonă se obţine astfel 3,5-dimetilpirazolul (L. Knorr, 1885) (în acelaşi mod se obţin izoxazoli, înlocuind H_2N-NH_2 cu $HO-NH_2$; v. p. 633):

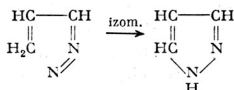


Se pot utiliza şi derivaţi monosubstituiţi ai hidrazinei (de ex. fenilhidrazină), obţinîndu-se derivaţi N-substituiţi ai pirazolului. Această metodă are întinse aplicaţii (v. mai departe, la pirazolone).

3. Aldehidele şi cetonele acetilenice (sau acetalii lor) reacţionează cu hidrazina (hidrat sau sulfat) dînd pirazoli. Intermediar se formează hidrazone, de multe ori neizolabile (L. Claisen, 1891):



4. Vinil-diazometanul se izomerizează spontan (în soluţie eterică, la temperatura camerei, după 36 ore) dînd pirazol (J. Kenner, 1935):



Proprietăţi şi reacţii. Pirazolul formează cristale cu p.t. 70° şi p.f. 187°. Se dizolvă uşor în apă şi în dizolvanţii organici şi are un miros slab, de piridină. Este asociat în soluţie în dizolvanţi nepolari, la fel ca imidazolul.

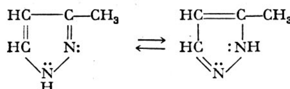
Pirazolul este o bază (monoacidă) foarte slabă; formează cu acizii tari săruri care se descompun, în componente, în prezenţa apei sau la încălzire. Pirazolul are şi un caracter foarte slab acid; dă, de ex., o sare de argint, prin înlocuirea atomului de hidrogen legat de azot. La temperatură ridicată, pirazolul este stabil; nu are nici o tendinţă de polimerizare, ca pirolul.

Pirazolul are un caracter aromatic deosebit de pronunţat. Astfel inelul pirazolic nu este oxidat de permanganatul de potasiu (prin acţiunea acestui agent oxidant, asupra N-fenilpirazolului, se oxidează restul fenil şi se obţine pirazol).

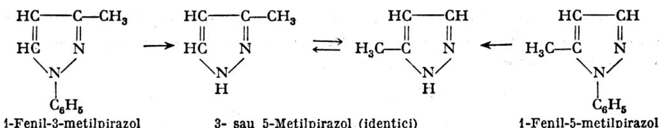
Pirazolul se sulfonează cu acid sulfuric fumans dînd un acid sulfonic. De asemenea se halogenează, iar în derivaţii halogenaţi obţinuţi atomii de halogen au o reactivitate redusă.

Pirazolul se nitrează cu amestec sulfo-nitric şi dă *4-nitropirazolul.* Prin reducerea acestuia se formează *4-aminopirazolul*, o combinaţie analoagă anilinei, care se diazotează uşor ca aceasta, dînd *săruri de diazoniu* capabile să cupleze cu fenolii întocmai ca diazo-derivaţii aromatici.

Tautomeria pirazolilor. Derivaţii monosubstituiţi ai pirazolului prezintă o tautomerie analoagă aceleia descrisă la imidazol. Astfel, 3-metilpirazolul şi 5-metilpirazolul nu sînt doi izomeri distincţi izolabili, ci una şi aceeaşi substanţă:



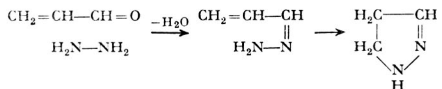
Prin oxidarea cu permanganat a 1-fenil-3-metilpirazolului (p.t. 37°) şi a 1-fenil-5-metilpirazolului (p.t. sub —20°), grupa fenil este înlocuită cu hidrogen şi ar trebui să rezulte doi metil-pirazoli diferiţi, izomeri; se obţine însă acelaşi metil-pirazol (lichid, p.f. 204°):

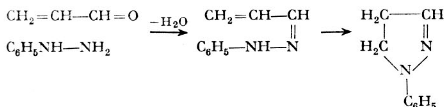


Prin metilarea 3(5)-metilpirazolului cu iodură de metil şi hidroxizi alcalini, sau prin tratarea sării sale de argint cu CH_3I, se obţine un amestec de 1,3- şi 1,5-dimetilpirazol.

Derivați hidrogenați ai pirazolului. *Tetrahidropirazolii* se mai numesc și *pirazolidine*. Se cunosc cîțiva derivați N-fenilați ai pirazolidinei.

Dihidropirazolii sau *pirazolinele* se obțin prin reducerea pirazolilor, în special a N-fenil-pirazolilor, cu sodiu și alcool. De asemenea se sintetizează pirazoline prin încălzirea hidrazonelor aldehidelor și cetonelor α,β-nesaturate, cu acid acetic:



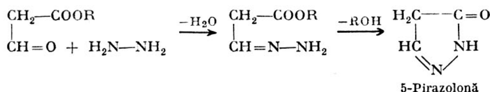


sau din olefine reactive și diazo-derivați alifatici, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I).

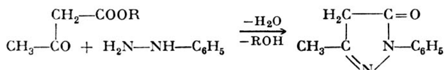
Odată cu dispariția caracterului aromatic, la pirazoline nu se mai observă nici tautomerie azolică.

Pirazolone. Ceto-derivații pirazolinei, cu o grupă CO în poziția 5 (sau 3) sînt interesanți prin ușurința cu care se formează și prin aplicațiile lor practice. (Prin vecinătatea grupei CO cu N, combinațiile acestea au structura unor amide sau mai degrabă a unor hidrazide.)

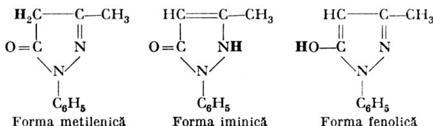
Combinația de bază a acestei clase, 5-pirazolona, se obține prin condensarea esterului formilacetic cu hidrazină:



1-*Fenil*-3-*metil*-5-*pirazolona* (p. t. 127°), cel mai însemnat reprezentant al clasei, se obține din ester acetilacetic și fenilhidrazină (Knorr, 1883):

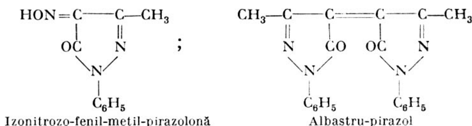


Fenil-metil-pirazolona poate reacţiona după trei formule diferite şi reprezintă deci un caz special de tautomerie:



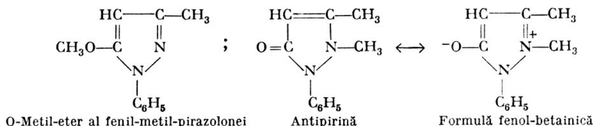
Un studiu spectral (UV, IR, RMN) al fenil-metil-pirazolonei a arătat că în dizolvanţi inerţi (ciclohexan, CCl_4, $CHCl_3$) această substanţă există sub formă metilenică. În apă şi în stare solidă predomină însă forma iminică, alături de cantităţi mai mici de formă fenolică (A. R. Katritzky, F. W. Maine, 1964).

Se pot obţine, pornind de la fenil-metil-pirazolonă, derivaţi ai tuturor celor trei forme tautomere: prin acţiunea acidului azotos se formează un izonitrozo-derivat, iar prin oxidare blîndă ia naştere un colorant de tipul indigoului, *albastrul-pirazol*, derivînd ambele de la forma metilenică:



Forma fenolică se întîlneşte în derivatul O-metilat, obţinut din fenil-metil-pirazolonă cu diazometan. O-Derivaţi analogi se formează prin acilarea fenil-metil-pirazolonei cu cloruri acide, în prezenţa alcaliilor.

Dacă însă metilarea se efectuează cu iodură de metil, în soluţie de alcool metilic, la 100°, grupa CH_3 se leagă de azot şi se obţine un derivat al formei iminice, 1-*fenil*-2,3-*dimetil*-5-*pirazolona (antipirina)* (Knorr):



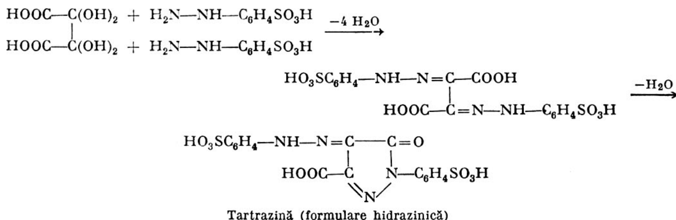
Structura antipirinei a fost dovedită, între altele, şi prin sinteza ei directă din ester acetilacetic şi metil-fenil-hidrazină, $CH_3-NH-NH-C_6H_5$.

Antipirina ar putea avea şi structura unei fenol-betaine, în modul formulat mai sus (Michaelis), sau, mai exact, este în rezonanţă cu o asemenea structură. Formula aceasta explică bine solubilitatea antipirinei în apă.

Antipirina (cristale, p. t. 112°) este o bază puternică, monoacidă, folosită ca analgezic. Un efect fiziologic asemănător are şi salicilatul de antipirină, numit *salipirină*. Prin nitrozare directă se formează, din antipirină, 4-nitrozo-

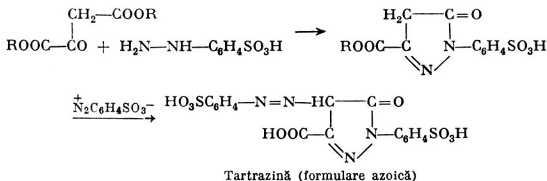
antipirina, de culoare verde, care redusă dă 4-amino-antipirina; prin metilarea acesteia, la grupa NH_2, se obţine *4-dimetilamino-antipirina (piramidonul)*.

Coloranţi pirazolonici. O grupă importantă de coloranţi azoici sînt *coloranţii pirazolonici,* al căror prototip, *tartrazina*, se obţine din *acid dihidroxitartric* şi *acid fenilhidrazin-sulfonic*:



Tartrazină (formulare hidrazinică)

Procedeul tehnic întrebuinţat astăzi pentru fabricarea tartrazinei, porneşte de la esterul oxalilacetic, care se transformă, prin condensare cu acid fenilhidrazin-sulfonic, în acidul sulfo-fenil-pirazolon-carboxilic, iar acesta se cuplează apoi cu acid sulfanilic diazotat:

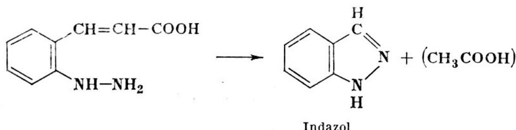


Tartrazină (formulare azoică)

Tartrazina este un colorant galben (acid) pentru lînă, deosebit de rezistent la lumină şi la alte tratamente. Se utilizează şi derivaţi ai tartrazinei, substituiţi în nucleele benzenice; aceştia au nuanţe mai închise.

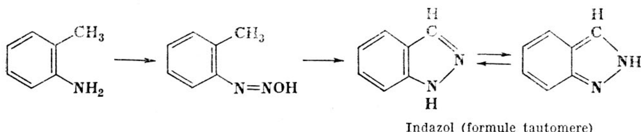
O altă clasă de coloranţi pirazolonici se obţin din 1-fenil-3-metilpirazolonă, prin cuplare în poziţia 4 cu amine aromatice diazotate. Variind aceste amine se obţin coloranţi pirazolonici acizi, direcţi sau cromabili, galbeni-roşii şi roşii-albăstrui, caracterizaţi printr-o mare rezistenţă la lumină şi spălare.

Grupa indazolului. *Indazolul* (benzpirazolul) se obţine prin încălzirea acidului *o*-hidrazino-cinamic (E. Fischer):



Indazol

sau printr-o curioasă reacţie intramoleculară a următorului diazo-acid, obţinut din *o*-toluidină:

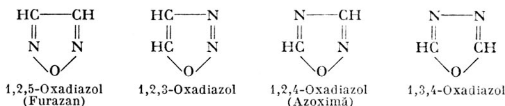


Indazol (formule tautomere)

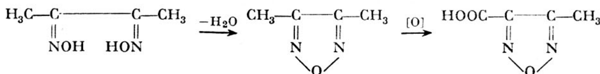
Indazolul este o substanţă cristalizată cu p. t. 146° şi p. f. 270°. Indazolii sînt foarte slab bazici şi formează săruri cu metale ca sodiul şi argintul. Sînt rezistenţi la agenţi oxidanţi, arătînd caracter aromatic.

Indazolul liber este cunoscut într-o singură formă, dar la acilare se formează un amestec de 1- şi 2-acil-indazoli. De asemenea se cunosc 1- şi 2-alchil-indazoli izomeri. Indazolul prezintă deci tautomerie azolică normală, în modul indicat mai sus.

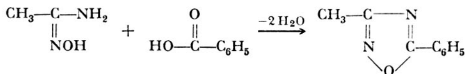
Grupa oxadiazolilor (furodiazolilor). Se cunosc derivaţi ai tuturor celor patru compuşi heterociclici posibili, cu trei heteroatomi dintre care doi atomi de azot şi unul de oxigen:



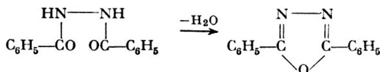
1,2,5-*Oxadiazolii (furazanii)* se formează din dioximele 1,2-dialdehidelor sau 1,2-dicetonelor (glioxime, v. vol. I) prin eliminare de apă (de ex. la încălzire cu amoniac). Din dimetilglioximă se formează astfel 3,4-*dimetilfurazanul*:



1,2,4-*Oxadiazolii (azoximele)* se obţin din *amidoxime* (vol. I) şi acizi carboxilici:

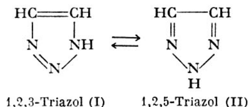


1,3,4-*Oxadiazolii* se obţin din diacil-hidrazine, prin eliminare de apă la încălzire sau cu agenţi deshidratanţi:



Oxadiazolii sînt compuşi stabili, rezistenţi la oxidare. În multe cazuri, oxidarea atacă numai catenele laterale (aşa cum s-a formulat mai sus), nucleul oxadiazolic rămînînd neatins. Comportarea aceasta denotă caracter aromatic.

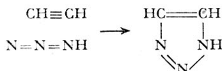
Grupa triazolilor. 1,2,3- și 1,2,5-*Triazolii*, numiți și *osotriazoli* sau *triazoli vicinali*, sînt tautomeri. În consecință nu există două substanțe corespunzînd formulelor I și II de mai jos, ci una singură:



Din cauza nelocalizării atomului de hidrogen, pozițiile 3 și 4 (la grupele CH) sînt echivalente. Prin urmare nu există decît o singură serie de derivați monosubstituiți sau disubstituiți cu substituenți neidentici.

Prin alchilare sau acilare la azot se obțin două serii de derivați izomeri, corespunzînd formulelor I și II. Se va observa că în derivații N-substituiți corespunzînd formulei I, pozițiile 3 și 4 nu mai sînt echivalente:

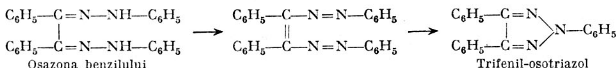
Osotriazolul (*v-triazolul*) se obține din acetilenă și acid azothidric, în soluție eterică:



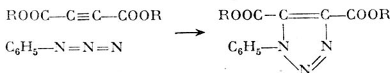
Reacția aceasta se poate extinde la derivații acetilenei, precum și la derivații acidului azothidric. Triazolul se mai poate prepara și din acizii săi, prin decarboxilare.

v-Triazolul (p.t. 23°; p.f. 204°) are un miros slab, aminic. Azotatul de argint precipită din soluția sa o sare de argint greu solubilă; pe de altă parte, cu acizii tari formează săruri ușor hidrolizabile. Inelul triazolic se bucură de o mare stabilitate și are caracter aromatic.

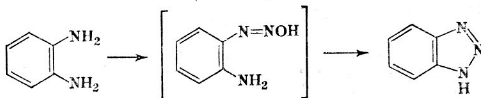
Derivații substituiți la azot ai 1,2,5-*triazolului (osotriazoli)* se obțin din osazone (p. 236); prin oxidarea blîndă a acestora se formează bis-azoetilene, care trec la fierbere cu acizi, prin ciclizare intramoleculară (și eliminarea restului C_6H_5N), în osotriazoli:



Derivații substituiți la azot ai 1,2,3-*triazolului* se prepară prin aplicarea reacției de adiție, menționată mai sus, a derivaților acidului azothidric, la derivați ai acetilenei. Din fenilazidă (vol. I) și esterul acidului acetilen-dicarboxilic (vol. I) se obține acidul 1-feniltriazol-4,5-dicarboxilic:

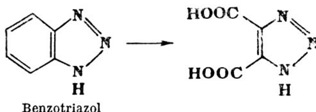


Benzotriazolul (azimidobenzenul) (cristale, p.t. 100°) se prepară din *o*-fenilendiamină și acid azotos (vol. I):

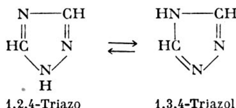


Nici în această combinaţie nu se poate atribui atomului de hidrogen un loc determinat la unul dintre atomii de azot. Se cunosc două serii de derivaţi alchilaţi ai benzotriazolului: unii cu alchilul legat de atomul de azot 1, alţii de atomul 2.

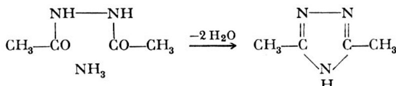
Prin oxidarea energică a benzotriazolului, cu permanganat de potasiu, se atacă nucleul benzenic şi se obţine un acid dicarboxilic al triazolului:



1,2,4- şi 1,3,4-Triazolii (triazolii simetrici) arată o tautomerie asemănătoare triazolilor vicinali:



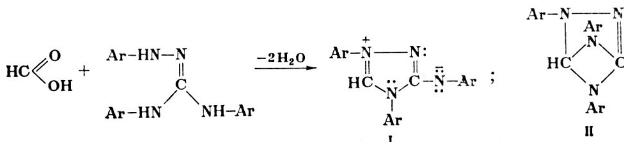
Derivaţii triazolului simetric se obţin din diacil-hidrazine şi amoniac:



Compusul de bază, triazolul simetric, este o combinaţie cristalizată (p.t. 120°; p.f. 260°). Are un caracter foarte slab bazic, iar derivaţii cu grupa NH nesubstituită formează şi săruri cu metalele. Comportarea acestor combinaţii este aromatică; inelul triazolic rezistă bine la agenţii oxidanţi; aceştia transformă catenele laterale în grupe carboxil.

Şi în această clasă se cunosc două serii de produşi substituiţi la azot, unii derivînd de la formula de mai sus a 1,2,4-triazolului, alţii de la 1,3,4-triazol.

Nitrona şi alţi compuşi mezoionici. Sidnone. Un derivat al triazolului simetric, cunoscut mai de mult sub numele de *nitronă*, se obţine din trifenil-aminoguanidină prin condensare cu acid formic ($Ar = C_6H_5$):



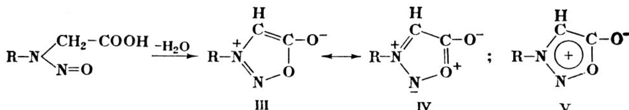
Nitrona formează cristale galbene, cu p.t. 231°, şi este o bază relativ tare. Acetatul de nitronă este uşor solubil în apă, azotatul însă este practic insolubil. Datorită acestei proprietăţi nitrona este utilizată ca reactiv analitic pentru ionii de azotat.

S-a atribuit la început nitronei o formulă biciclică cu punte endo-iminică (II). Această formulă calcă însă o regulă stereochimică fundamentală[1] şi nu explică nici reacţia de formare

[1] Regula lui Bredt (1905) care arată că nu pot exista compuşi biciclici cu o dublă legătură la locul de ramificare de la care porneşte puntea. O asemenea dublă legătură ar călca condiţia coplanarităţii care este esenţială pentru cuplarea electronilor π.

a substanței. S-a propus de aceea o formulare prin mai multe structuri limită, printre care se numără și structura amfionică I (A. Schönberg, 1938). Particularitatea moleculei de nitronă constă în aceea că ea nu poate fi reprezentată prin nici o structură limită covalentă, adică sarcinile nu se pot neutraliza intramolecular spre a da o moleculă covalentă (cum este cazul la structurile cu sarcini despărțite ale furanului, tiofenului și pirolului, v. p. 563). Aceeași situație se întîlnește la diazo-derivații alifatici și la azide (v. vol. I).

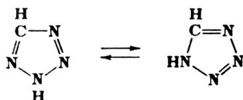
Alți compuși ce nu se pot formula decît prin structuri amfionice sînt așa-numitele *sidnone*, ce se obțin din N-nitrozo-N-alchil- (sau aril-)glicocol, prin eliminare de apă cu ajutorul anhidridei acetice (Earl și Mackney, 1935):



Sidnonele au caracter aromatic (W. Backer), recognoscibil prin marea lor stabilitate și prin faptul că ele pot fi clorurate și nitrate, în condiții adecvate, la grupa CH. Sidnonele pot fi formulate prin structuri limită de tipul III și IV sau, mai simplu, prin formule de tipul V. Structura betainică a sidnonelor este dovedită de momentul electric al alchil- și aril-sidnonelor, care are valori excepțional de mari (6—7 D) și este înclinat cu 17° față de axa legăturii R—N, polul negativ fiind dirijat spre grupa C—O⁻. Măsurătorile de distanțe interatomice exclud prezența unor punți sau legături transanulare și concordă cu structura monociclică, aromatică.

Sidnonele și alți compuși similari cu structură amfionică se mai numesc și *compuși mezoionici*.

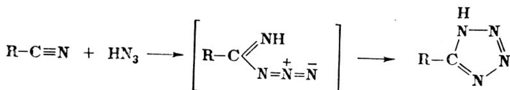
Grupa tetrazolului. Derivații tetrazolului arată același fenomen de tautomerie ca pirazolii, imidazolii și triazolii. Se cunoaște un singur tetrazol, de la care derivă însă două serii de derivați substituiți la azot, potrivit următoarelor două formule tautomere:



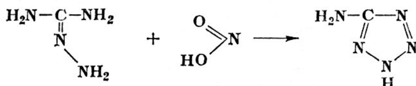
Se cunosc mai multe metode pentru sinteza derivaților tetrazolului. Combinația de bază se obține prin adiția acidului azothidric la acidul cianhidric:



Derivați C-alchilați sau C-arilați ai tetrazolului se obțin din nitrili și acid azothidric sau ioni de azide anorganice (A. Hantzsch, 1901; O. Dimroth, 1910):



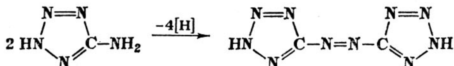
Prin condensarea aminoguanidinei cu acid azotos, se obține 5-aminotetrazolul (J. Thiele, 1892):



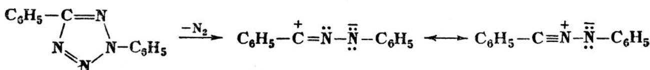
Tetrazolul (cristale incolore, p.t. 156°, solubile în apă) nu are proprietăți bazice, este în schimb un acid destul de puternic; formează săruri cu alcaliile și cu metalele grele, argintul, cuprul și mercurul. Cele din urmă explodează violent la încălzire.

Derivații tetrazolului au o remarcabilă stabilitate, datorită caracterului lor aromatic. 5-Aminotetrazolul se poate diazota în același mod ca aminele aromatice și dă săruri de diazoniu arătînd reacțiile normale ale diazo-derivaților (cuplare cu fenolii). Prin reducerea acestor săruri se obține 5-hidrazinotetrazolul; prin reducere mai energică se elimină restul diazo și se obține tetrazolul.

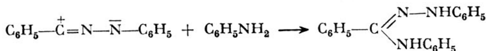
Remarcabilă este rezistența 5-aminotetrazolului față de agenții oxidanți. Prin fierbere cu o soluție alcalină de permanganat, acest compus trece într-un azo-derivat:



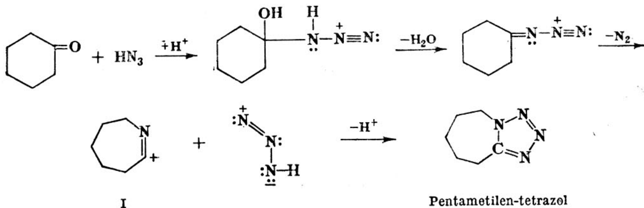
Prin încălzirea 2,5-difeniltetrazolului la 150° se elimină azot și se formează o *nitril-imină* disubstituită, instabilă și neizolabilă:



Dacă descompunerea 2,5-difeniltetrazolului se face în prezență de reactanți nucleofili, nitril-imina formată reacționează cu aceștia, de exemplu:

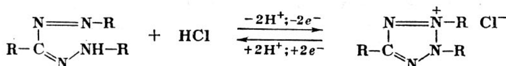


Pentametilen-tetrazolul, numit (impropriu) și *pentazol* sau *cardiazol*, este un medicament întrebuințat ca stimulent al inimii. Pentametilen-tetrazolul se obține prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra unei soluții benzenice de ciclohexanonă și acid azothidric în exces:



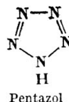
Ca produs secundar se formează caprolactamă (vol. I), care provine din cationul intermediar I și apă. Un alt procedeu pornește de la oxima ciclohexanonei care tratată cu acid sulfuric și acid azothidric suferă o transpoziție Beckmann, dînd același intermediar I (vol. I).

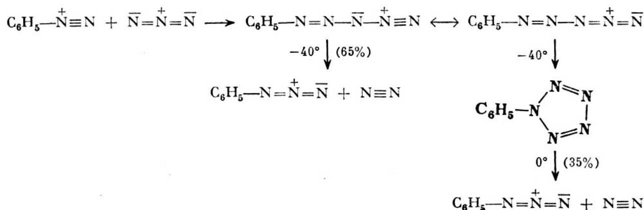
Săruri de tetrazoliu se obțin ușor prin oxidarea formazanilor cu nitrit de amil în acid mineral concentrat, cu tetraacetat de plumb sau cu bromsuccinimidă (R = fenil sau un alt aril) (Pechmann, 1895):



Sărurile de tetrazoliu sînt incolore sau gălbui și solubile în apă. Sub acțiunea agenților reducători slabi ele trec în formazani (v. p. 77), colorați intens și insolubili. Datorită acestei proprietăți, sărurile de tetrazoliu sînt utilizate ca reactivi pentru recunoașterea sistemelor enzimatice reducătoare. Sărurile de tetrazoliu servesc de ex. pentru recunoașterea puterii de încolțire a semințelor, căci semințele moarte nu mai conțin enzime reducătoare.

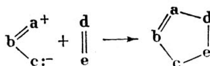
Pentazoli. Numeroase încercări de a prepara pentazolul sau derivați ai săi, cu inelul compus numai din atomi de azot, nu au condus, pînă în timpul din urmă, la rezultatul urmărit. Astfel, la tratarea unei sări de diazoniu cu azidă de sodiu se obține numai fenilazidă și azot molecular (A. Hantzsch, 1903). Prin măsurători cinetice, efectuate cu molecule marcate cu ^{15}N, s-a dovedit că reacția aceasta decurge printr-un intermediar nestabil cu o catenă liniară de cinci atomi de azot. Acesta se descompune prin două reacții concurente. Dacă reacția se efectuează la −40°, în soluție de metanol, este liberat numai 65% din azotul molecular teoretic; prin încălzire la 0°, se degajă și restul de azot (35%). S-a dedus de aici (și din repartiția izotopului ^{15}N) că acest azot din urmă provine dintr-un intermediar mai stabil (timp de înjumătățire 14 minute la 0°), care nu poate fi decît fenilpentazolul:


Pentazol

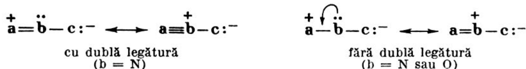


Concluzia aceasta a fost confirmată prin izolarea fenilpentazolului. Acest compus este stabil la −78°, dar se descompune la 0° (timp de înjumătățire, în metanol, 14 minute). În mod similar au fost preparați fenilpentazoli substituiți, în poziția *para* a nucleului benzenic, cu grupe C_2H_5O, $(CH_3)_2N$, NO_2 etc. Aceștia sînt mai stabili decît fenilpentazolul (timp de înjumătățire 1−2 ore) (R. Huisgen, 1956−1959).

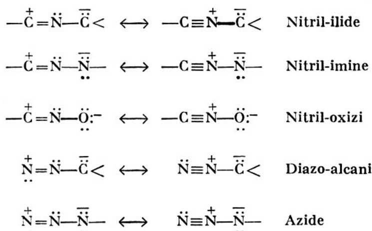
Sinteze de azoli prin cicloadiții 1,3-dipolare. Mulți compuși heterociclici cu inele de cinci atomi se pot obține prin reacții de cicloadiție [3 + 2] (v. vol. I), în care una dintre componente posedă un sistem 1,3-dipolar:



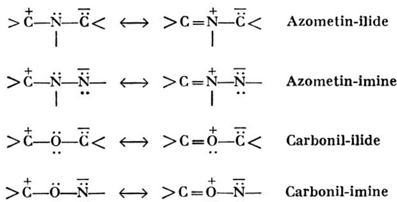
Sistemul 1,3-dipolar necesar pentru o asemenea reacţie posedă la una din margini un sextet de electroni şi deci o sarcină pozitivă, iar la cealaltă margine o pereche de electroni neparticipanţi, cu o sarcină negativă. Se disting două tipuri de asemenea 1,3-*dipoli*:



Cîţiva 1,3-dipoli cu dublă legătură sînt:



Printre 1,3-dipolii fără dublă legătură se numără:

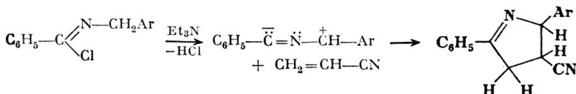


Cea de-a doua componentă, aşa-numitul 1,3-*dipolarofil* (d=e), poate fi o alchenă cu dubla legătură activată prin tensiune angulară sau prin grupe fenil (ca stirenul sau stilbenul) sau o acetilenă; la fel reacţionează cetenele, izocianaţii, acrilonitrilul etc.

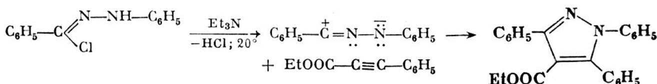
Deşi unele cicloadiţii 1,3-dipolare sînt cunoscute mai de mult, domeniul acesta a fost amplu studiat şi îmbogăţit de R. Huisgen şi colab. după 1957. Cicloadiţiile 1,3-dipolare sînt insensibile la catalizatori şi nu prea mult influenţate de schimbarea dizolvanţilor, în concordanţă cu mecanismul lor prin stări de tranziţie ciclice. Aici ne mărginim la puţine exemple.

Nitril-ilide. N-(*p*-Nitrobenzil)-imidoilclorura acidului benzoic elimină HCl cu trietilamină, la temperatura camerei în soluţie benzenică şi dă o nitril-ilidă neizolabilă, dar care poate

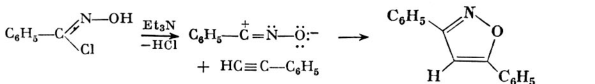
fi captată de un 1,3-dipolarofil, de ex. de acrilonitril. Se formează o *pirolină* (Ar = p-$O_2NC_6H_4$) (Huisgen, 1962):



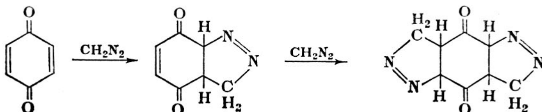
Nitril-imine. 2,5-Difeniltetrazolul, încălzit la 150°, dă întîi o nitril-imină nestabilă, care poate fi captată cu reactanţi nucleofili (v. p. 654). Aceeaşi nitril-imină se formează şi din clorura de imidoil de mai jos (obţinută din benzoil-fenilhidrazină: $C_6H_5CONH—NHC_6H_5 + PCl_5$) la tratare cu o amină terţiară. Nitril-imina, obţinută pe oricare din căile acestea, poate fi captată cu o alchină, de ex. cu esterul acidului fenilpropiolic, dînd un *pirazol* (Huisgen, 1955):



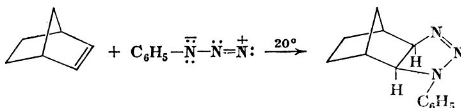
Nitril-oxizii, care se obţin uşor din clorurile acizilor hidroxamici şi amine terţiare, reacţionează la temperatura camerei cu alchene tensionate dînd dihidroizoxazoli, sau cu alchine dînd *izoxazoli* (A. Quilico, 1937):



Diazo-alcanii, de exemplu diazometanul, se adiţionează la duble legături ale alchenelor de ex. la butadienă sau la fumarat de etil, dînd *pirazoline*; în mod similar reacţionează cu tripla legătură, dînd *pirazoli* (vol. I). Cu p-benzochinonă, diazometanul dă naştere unei mono- şi unei dipirazoline:



Fenilazida reacţionează la temperatura camerei cu alchene tensionate, de ex. cu biciclo-[2,2,1]heptena, dînd *triazoline* (Alder şi Stein, 1935):

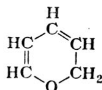


Despre reacţii similare ale acidului azothidric cu alchine, ducînd la osotriazoli v. p. 651.

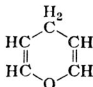
III. INELE DE ŞASE ATOMI, MONOHETEROATOMICE

1. PIRANI, PIRONE ŞI SĂRURI DE PIRILIU

Cei doi compuşi heterociclici cu un inel de şase atomi şi un atom de oxigen drept heteroatom, *α-piranul* şi *γ-piranul*, sînt enol-eteri extrem de nesaturaţi şi din cauza aceasta nu au putut fi preparaţi pînă acum.



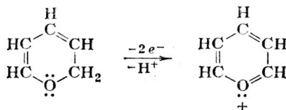
α-Piran



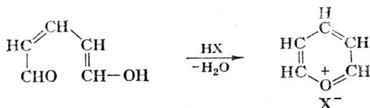
γ-Piran

Au fost însă obţinuţi prin sinteză derivaţi alchilaţi ai piranilor (cu grupe CR_2 în locul grupelor CH_2). În clasa hidraţilor de carbon se găsesc mulţi compuşi care conţin inel tetrahidropiranic (piranozic).

Piranii nu îndeplinesc o condiţie esenţială a stării aromatice, aceea a conjugării continue. Prin eliminarea a doi electroni şi a unui proton (oxidare), starea aromatică devine posibilă; totodată sistemul se stabilizează. Se obţine astfel cationul unei *săriri de piriliu*, cu un sistem de electroni π comparabil cu al piridinei, dar cu o sarcină pozitivă la oxigen:



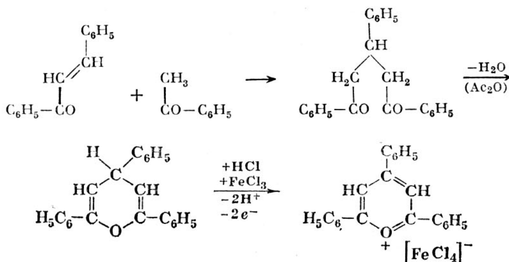
Săruri de piriliu. *Metode de preparare.* 1. 1,5-Dialdehidele şi 1,5-dicetonele se transformă sub influenţa unor agenţi deshidratanţi, cum sînt $FeCl_3$, $SbCl_5$, $POCl_3$ şi H_2SO_4 conc., în săruri de piriliu (W. Dilthey, 1916). Prin această metodă se poate obţine cu randament mic chiar sarea de piriliu de bază, pornindu-se de la aldehidă glutaconică (p. 691):



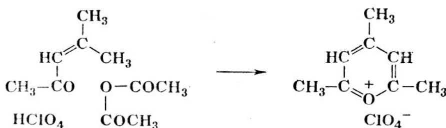
Mult mai stabile sînt sărurile de piriliu cu grupe alchil sau aril la nucleu.

2. În loc de a porni de la 1,5-dicetone preformate, acestea se pot obţine chiar în cursul reacţiei prin condensarea unei cetone α,β-nesaturate cu o

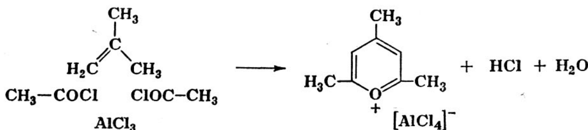
metil-cetonă, în prezența unui agent deshidratant (de ex. anhidridă acetică) și a unui oxidant (capabil totodată de a da o sare de piriliu greu solubilă), cum este $FeCl_3$. Din benzilidenacetofenonă (chalconă) și acetofenonă se obține astfel o sare de 2,4,6-trifenilpiriliu (W. Dilthey, 1919):



3. Cetonele α,β-nesaturate reacționează cu anhidrida acetică, în prezența acidului percloric, dînd perclorați de piriliu. Din oxidul de mesitil se obține astfel percloratul de 2,4,6-trimetilpiriliu (W. Schneider, 1922; O. Diels și K. Alder, 1927):



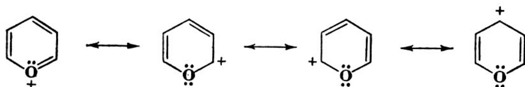
4. Deosebit de ușor se obțin săruri de piriliu substituite prin condensarea olefinelor terțiare cu cloruri acide, în prezența clorurii de aluminiu. Astfel din izobutenă și clorură de acetil se formează cloroaluminatul de 2,4,6-trimetilpiriliu (Nenițescu și A. Balaban, 1958):



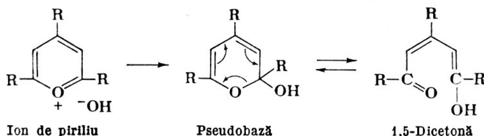
În mod similar se obține percloratul de 2,4,6-trimetilpiriliu pornind de la alcool *terț*-butilic (în loc de izobutenă), prin tratare cu anhidridă acetică și acid percloric (Praill, 1961; Nenițescu și Balaban, 1961).

Proprietăți. Sărurile de piriliu sînt substanțe cristalizate, ușor solubile în apă, cu reacție neutră (sărurile unor baze tari). Numai percloratii, cloroferații și picrații sînt relativ greu solubili.

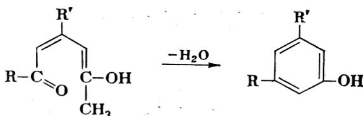
Datorită sarcinii pozitive, sărurile de piriliu reacționează deosebit de ușor (mai ușor decît piridina; v. acolo) cu agenți nucleofili, în pozițiile α și γ:



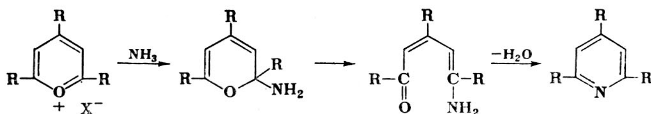
Prin tratarea sărurilor de piriliu cu hidroxizi alcalini nu se obțin bazele libere de piriliu, ci combinații hidroxilice covalente, numite *pseudobaze*, în care grupa HO este legată de unul din atomii de carbon din pozițiile α sau γ, de obicei de primul. Pseudobazele de acest fel sînt în echilibru cu 1,5-dicetonele nesaturate izomere:



Tratate cu acizi, pseudobazele regenerează sărurile de piriliu. Cînd substituenții R, din pozițiile α, sînt grupe CH_3 sau CH_2R, se formează, la încălzire cu baze, fenoli substituiți (A. Baeyer, 1911):



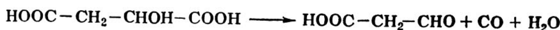
Nu numai ionul hidroxil, ci numeroși alți reactanți nucleofili, de tipul $:AH_2$, se combină cu sărurile de piriliu la fel ca ionul HO^-, dînd diferiți compuși aromatici sau heterociclici. Cu amoniacul se formează piridine (A. Baeyer, 1910):

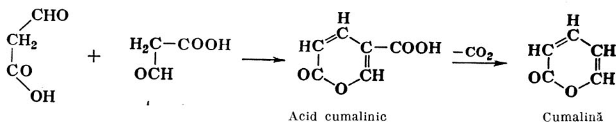


Cu amine primare iau naştere săruri de N-alchil-piridiniu, cu hidroxilamină piridin-N-oxizi, cu nitrometan derivaţi ai nitrobenzenului etc.

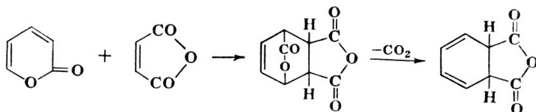
Pirone. Prin înlocuirea grupei CH_2 din pirani, cu grupa carbonil, se obţin *α-pirona* şi *γ-pirona* (β-pirone nu pot exista, după cum nu sînt posibile nici *m*-chinone).

α-Pirona sau *cumalina* se prepară prin decarboxilarea *acidului cumalinic* care, la rîndul lui, ia naştere din acidul malic, sub acţiunea acidului sulfuric. Intermediar se formează semialdehida acidului malonic (acidul formilacetic, p. 58; reacţie generală a α-hidroxi-acizilor); aceasta se autocondensează:



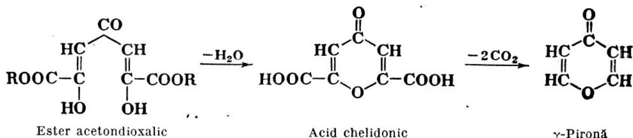


α-Pirona (lichid incolor, p. t. +5°; p. f. 206°) are proprietăţile unei aldo-enol-lactone nesaturate, ce nu este stabilizată prin conjugare aromatică. Inelul se deschide uşor sub acţiunea alcaliilor. Hidrogenarea catalitică duce la δ-valerolactonă, alături de acid valerianic. Faţă de filodiene, α-pirona se comportă ca o dienă; cu anhidrida maleică dă un aduct, care elimină CO_2 la încălzire dînd anhidrida acidului dihidroftalic:

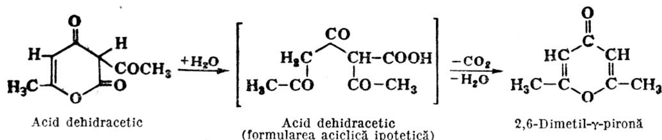


Inelul α-pironei se întîlneşte în catena laterală a unor glicozide din clasa steroidelor (v. „Steroide din ceapa de mare").

γ-Pirona (cristale, p. t. 32°; p. f. 215°, fără descompunere) se formează prin distilarea uscată a *acidului chelidonic* (acidul 4-cetopiran-2,6-dicarboxilic). Acesta se prepară prin încălzirea esterului acetondioxalic (p. 57), formulat aici ca enol, cu acid clorhidric concentrat:



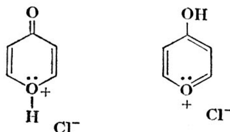
Proprietățile remarcabile ale inelului γ-pironic au fost studiate mai ales asupra omologului superior, 2,6-*dimetil-γ-pirona*. Combinația aceasta se obține ușor prin acțiunea acidului clorhidric asupra *acidului dehidracetic* (v. p. 79) (E. Feist, 1896):



Acid dehidracetic — Acid dehidracetic (formularea aciclică ipotetică) — 2,6-Dimetil-γ-pironă

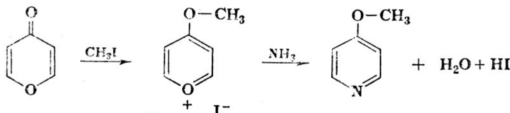
2,6-Dimetil-γ-pirona formează cristale incolore, cu p. t. 131° și p. f. 248°; este ușor solubilă în apă și alcool și greu solubilă în eter de petrol. Soluția în apă este neutră.

2,6-Dimetil-γ-pirona prezintă o serie de proprietăți care nu coincid cu cele prevăzute pe baza formulei uzuale. De aceea, încă din perioada clasică, această substanță a provocat un viu interes (și a fost studiată de Werner, Hantzsch, Baeyer și Kehrmann). În primul rînd trebuie semnalată formarea de săruri cristalizate cu acizii tari (J. N. Collie, 1899). S-a atribuit la început acestor săruri formula unor *săruri de oxoniu*, analoage celor provenite din eteri (vol. I). Corectă este însă formularea ca *săruri de piriliu*, cu protonul fixat la oxigenul exociclic. În această structură, nucleul este stabilizat prin conjugarea aromatică a electronilor π.

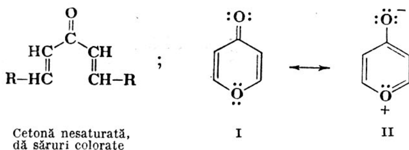


Formulare ca sare de oxoniu — Formulare ca sare de piriliu, cu structură aromatică

În sprijinul acestei formulări pledează faptul că alchilarea cu halogenuri de alchil are loc la oxigenul exociclic, ceea ce se recunoaște din faptul că la tratarea sărurilor respective cu amoniac se formează alcoxi-piridine:

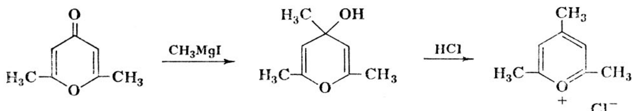


Şi alte cetone formează săruri cu acizii; acestea au însă proprietăţi mult deosebite de ale sărurilor γ-pironelor. Astfel, dibenzilidenacetona formează cu acizii tari săruri colorate ce se hidrolizează uşor, în contact cu apa, regenerînd cetona („săruri halocrome“). Dimpotrivă, sărurile de piriliu sînt incolore şi se dizolvă în apă cu reacţie neutră. De aici urmează că atomul de oxigen din ciclu, prin care pironele se deosebesc de cetonele nesaturate, modifică adînc repartiţia electronilor π în nucleu.



Cetonă nesaturată, dă săruri colorate

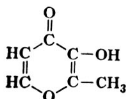
În afară de formarea de săruri, nici alte proprietăţi chimice ale γ-pironelor nu sînt redate mulţumitor de formula obişnuită (I). Astfel, γ-pironele nu reacţionează cu reactivii caracteristici ai grupei carbonil, cum sînt hidroxilamina şi fenilhidrazina şi nici nu adiţionează brom la dublele legături, ci (în cazul 2,6-dimetilpironei) formează cu bromul produşi de substituţie în poziţiile 3,5. S-a luat de aceea în discuţie o formulă (II), cu sarcini despărţite, care, nemaiavînd grupă carbonil şi conţinînd un sistem de electroni π aromatic, este natural să nu poată da reacţiile menţionate. Nici această formulă nu este însă complet satisfăcătoare, căci faţă de unii reactivi γ-pironele se comportă ca şi cum ar avea formula I. Aşa de exemplu, prin hidrogenare catalitică se absorb patru atomi de hidrogen şi se obţine o tetrahidropironă care arată reacţiile normale ale grupei cetonice. De asemenea, 2,6-dimetil-γ-pirona reacţionează „normal“ cu compuşii organo-magnezieni, dînd un alcool cu caracter de pseudobază, care trece cu acizii în săruri de piriliu:

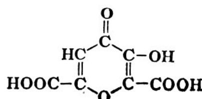


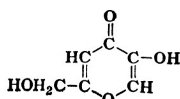
În sfîrşit, dacă electronii ar avea o repartiţie fixă, „îngheţată“, conform formulei II, atunci momentul electric ar trebui să fie mult mai mare decît cel măsurat experimental. (S-a găsit 4,0 D la 2,6-dimetil-γ-pironă, o valoare mai mare decît cea calculată pentru formula I, dar mult mai mică decît cea prevăzută pentru II.) S-a ajuns astfel la concepţia că repartiţia electronilor π în molecula γ-pironelor nu este corect reprezentată nici prin formula I, nici prin formula II, ci este o repartiţie intermediară („mezomeră“) între

stările extreme reprezentate prin aceste scheme. Din punct de vedere istoric este interesant că această interpretare (F. Arndt, 1924) este anterioară apariției teoriei mezomeriei și a rezonanței.

Derivați naturali ai γ-pironei. Acidul chelidonic, menționat mai sus, a fost izolat din rostopască *(Chelidonium majus)* și din alte papaveracee.


Maltol


Acid meconic

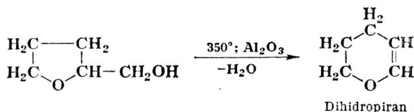

Acid kojic

Maltolul, 2-metil-3-hidroxi-4-pirona (p. t. 160°) este relativ mult răspîndit în vegetale. A fost izolat din acele de brad și din coaja de zadă; de asemenea se formează la prăjirea malțului și la hidroliza streptomicinei. Combinația această dă cu clorură ferică (întocmai ca și celelalte β-hidroxipirone) o colorație roșie caracteristică.

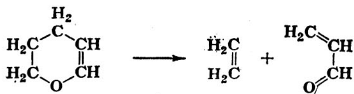
Acidul meconic se găsește în opiu, legat ca sare de alcaloizii macului. Prin distilare uscată se decarboxilează dînd *3-hidroxi-γ-pirona*, omologul inferior al maltolului, numit curent *acid piromeconic.*

Acidul kojic se formează prin cultivarea, pe fructoză sau pe manitol, a bacteriilor oxidante de acid acetic (care transformă glucoza în acid gluconic). Alte bacterii (Aspergillus) sintetizează acid kojic și din alte monozaharide sau din glicerină. A fost obținut și pe cale chimică, din glucoză. Acest derivat natural al pironei conține încă inelul piranozic al monozaharidei din care provine.

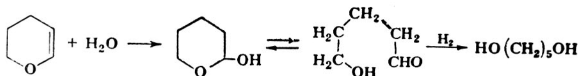
Dihidropirani. *Dihidropiranul* se obține prin trecerea alcoolului tetrahidrofurfurilic peste un catalizator de oxid de aluminiu (R. Paul, 1933):

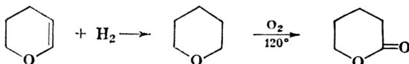

Dihidropiran

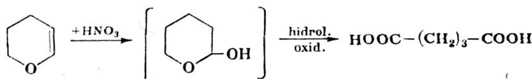
Dihidropiranul este un lichid incolor cu p.f. 84°. Fiind ușor de obținut a fost utilizat în numeroase sinteze. Prin trecere peste un catalizator de silicat de aluminiu, la 450°, suferă o descompunere în etenă și acroleină („descompunere retrodienică"):

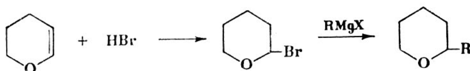


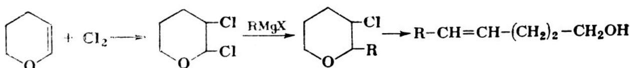
Dubla legătură din molecula dihidropiranului este reactivă și ia parte la numeroase reacții de adiție, de exemplu:





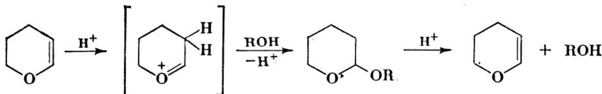






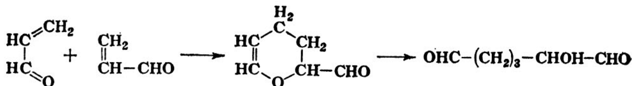
După cum se vede, aceste reacții și altele similare deschid drumuri noi pentru sinteza unor compuși alifatici cu grupe funcționale în pozițiile 1—5, greu de preparat pe altă cale.

Dihidropiranul este folosit ca agent de protejare pentru grupa OH:

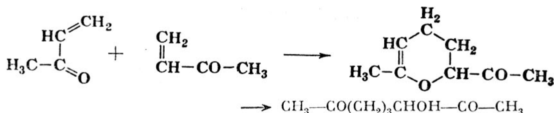


În modul acesta alcoolul poate fi supus unor reacții în care grupa OH liberă ar fi distrusă. La sfîrșit alcoolul poate fi ușor regenerat prin cataliză acidă.

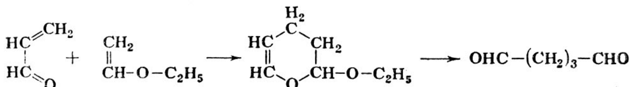
Se mai pot obține derivați ai dihidropiranului prin sinteze dien ale aldehidelor și cetonelor α,β-nesaturate. Astfel, acroleina formează (în afară de polimerul macromolecular descris în vol. I) și un dimer, care trece prin hidroliză într-o hidroxi-dialdehidă:



Metil-vinil-cetona se comportă la fel:

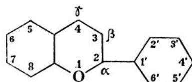


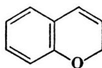
Acroleina se condensează în mod similar cu eteri vinilici:



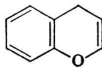
2. GRUPA BENZOPIRANULUI

Principalele tipuri. *Benzo-α-piranul (α-cromena)* și *benzo-γ-piranul (γ-cromena)* sînt compuși nestabili, întocmai ca piranii simpli:



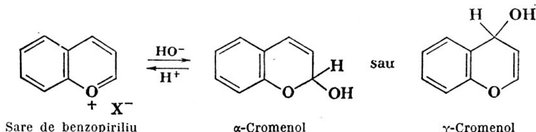


Benzo-α-piran
(α-Cromenă)



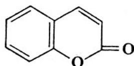
Benzo-γ-piran
(γ-Cromenă)

Sărurile de benzopiriliu corespunzătoare sînt însă stabile. Acestea se obțin din (unele) cromene, prin tratare cu acizi în prezența unui agent oxidant. La varierea *pH*-ului, sărurile de benzopiriliu se transformă reversibil în *cromenoli*, cu caracter de *pseudobaze:*

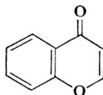


Sare de benzopiriliu α-Cromenol γ-Cromenol

Produșii de oxidare corespunzători cromenolilor sînt *cumarina* și *cromona:*

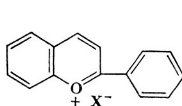


Cumarină

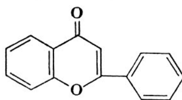


Cromonă

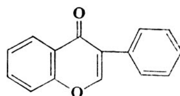
În vegetale se găsesc numeroşi derivaţi ai sărurilor de benzopiriliu, derivînd de la cumarină şi cromonă. Un tip mult răspîndit conţine o grupă fenil în poziţia 2, un altul mai rar în poziţia 3, de exemplu:



Sare de flaviliu



Flavonă

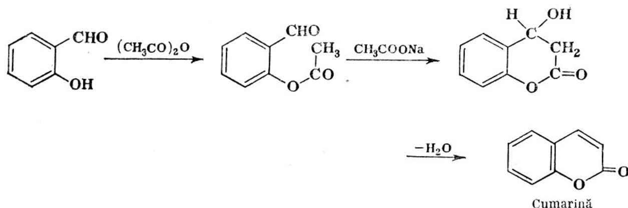


Izoflavonă

Compuşii din această clasă apărînd în natură conţin grupe hidroxil în diferite poziţii ale nucleelor benzenice sau piranice. Mulţi se găsesc sub formă de glicozide (coloranţi de flori şi fructe).

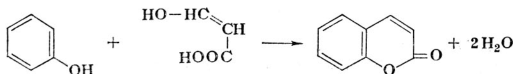
Dihidro-benzopiranul se numeşte şi *croman*, iar derivatul său fenilat în poziţia 2, *flavan*. De la flavan derivă importantele taninuri catechinice (p. 676).

Grupa cumarinei. *Benzo-α-pirona (cumarina)* este lactona acidului cumarinic. O sinteză a cumarinei constă în condensarea aldehidei salicilice cu anhidridă acetică şi acetat de sodiu (în condiţiile reacţiei Perkin; v. vol. I). Reacţia nu decurge însă prin intermediul unui acid *o*-hidroxicinamic, întrucît s-a dovedit că izomerul *trans* al acestui acid (acidul cumaric, p. 185), care ar trebui să se formeze în acest caz, nu se poate cicliza în aceste condiţii. Intermediar apare acetil-derivatul aldehidei salicilice, iar închiderea ciclului se face printr-o condensare intramoleculară de tip aldolic (M. Crawford, J. A. M. Shaw, 1953):



Cumarină

Extinderea acestei reacţii la *o*-hidroxi-cetone aromatice duce la cumarine substituite în poziţia 4. O altă sinteză constă în tratarea fenolului cu acid malic şi acid sulfuric concentrat. În aceste condiţii acidul malic trece în acid formilacetic (v. p. 84 şi 661), care reacţionează mai departe cu fenolul (Pechmann, 1883):



Prin aplicarea acestei metode la fenoli substituiţi se obţin cumarine substituite în nucleul benzenic.

Cumarina formează cristale cu p.t. 70° şi p.f. 290°, distilabile cu vapori de apă. Are un miros plăcut de fîn proaspăt şi este principiul odoriferant din vinariţă *(Asperula odorata)*, din sulfină *(Melilotus officinalis)*, din viţelar *(Anthroxanthum odoratum)*, din fasolea tonca *(Dipterix odorata)* şi din multe alte plante. Cumarina sintetică serveşte în parfumerie şi în cofetărie.

Derivaţii cumarinei prezintă, în soluţie alcalină diluată, o fluorescenţă albastră. La încălzire cu hidroxizi alcalini, inelul pironic (lactonic) se deschide şi se formează sarea acidului cumarinic.

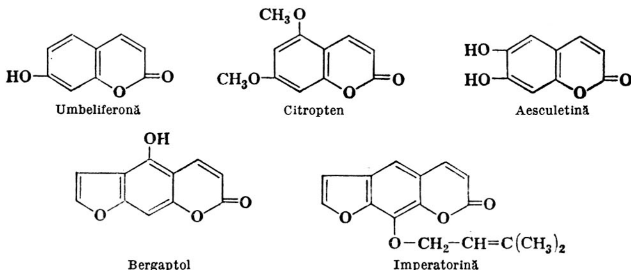
În diverse familii de plante se găsesc numeroşi derivaţi ai cumarinei, proveniţi din cumarină prin substituire în ambele nuclee cu grupe OH sau CH_3O, cu un inel furanic sau cu resturi izopentanice. Mulţi dintre aceşti compuşi se întîlnesc în plante sub forma de glicozide. Vom menţiona aici cîteva exemple.

Umbeliferona, 7-hidroxicumarina, se găseşte liberă în florile de muşeţel şi în coaja tulichinei sau lemn cîinesc (*Daphne mezereum*) şi se obţine prin distilarea uscată a răşinilor de umbelifere. Poate fi obţinută pornind de la aldehida β-resorcilică şi anhidridă acetică, în modul indicat mai sus, sau prin sinteză Pechmann, din resorcină, acid malic şi acid sulfuric.

Citroptenul (limettina), dimetil-eterul 5,7-dihidroxicumarinei, se găseşte în uleiul de lămîie. *Aesculetina* şi glicozida respectivă, *aesculina* (zaharul legat la grupa OH din poziţia 6) au fost izolate din coaja castanului sălbatic (*Aesculus hyppocastanum*). *Cicoriina*, glicozida aesculetinei la grupa OH din poziţia 7, apare în cicoare. *Scopoletina* este eterul metilic al aesculetinei, la hidroxilul din poziţia 6. Se găseşte în diverse specii de scopolia.

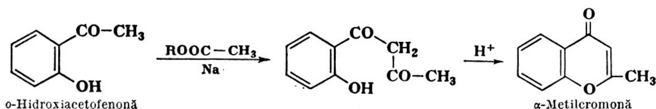
Bergaptolul, menţionat aici ca exemplu din grupa furo-cumarinelor, a fost izolat din uleiul de bergamot. Eterul metilic la grupa OH, *bergaptenul*, se găseşte în rozacee. Combinaţia corespunzătoare fără grupă OH, *psoralenul*, a fost de asemenea găsit în vegetale. *Imperatorina*, din *Imperatoria ostrutium*, conţine un rest de izopren legat ca eter.

Funcţiunea fiziologică a cumarinelor în plantă nu este cunoscută. Asupra peştilor, cumarina şi hidroxi-cumarinele au o acţiune narcotică şi toxică.



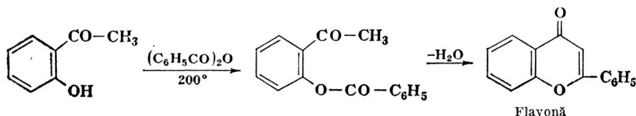
Grupa cromonei şi a flavonei. O metodă pentru sinteza nucleului cromonei porneşte de la *o*-hidroxiacetofenonă, care se condensează cu un ester

în prezența sodiului metalic (condensare Claisen), iar apoi se ciclizează în prezență de acid (Kostanecki, 1900):

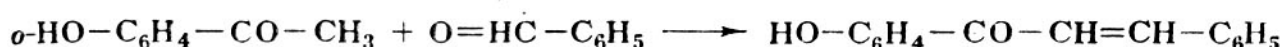


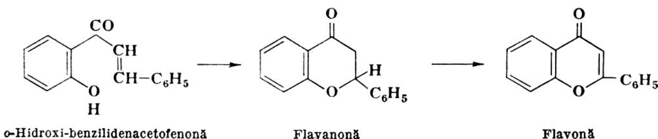
Reacția aceasta se poate aplica și esterilor altor acizi: cu benzoat de etil se obține flavona, cu oxalat de etil se obține esterul acidului 2-cromon-carboxilic care trece prin hidroliză și decarboxilare în cromonă.

O metodă de sinteză mult utilizată (după Kostanecki-Robinson) constă în încălzirea *o*-hidroxi-acetofenonelor cu anhidride de acizi și sărurile corespunzătoare, la circa 200°:

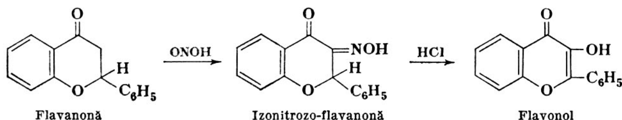


Prin condensarea *o*-hidroxiacetofenonei cu aldehide aromatice se obțin chalcone (benzilidenacetofenone). Acestea se ciclizează ușor sub acțiunea acizilor sau bazelor dînd dihidroflavone sau *flavanone*. Transformarea în flavonă se face prin bromurare (la C³) și eliminare de acid bromhidric cu alcalii:





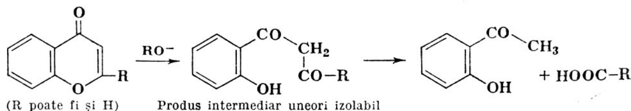
Aceste metode se pot aplica și la derivații hidroxilați în nucleele benzenice, obținîndu-se astfel hidroxi-cromone sau hidroxi-flavone. Numeroase flavone găsite în natură derivă de la 3-hidroxiflavonă sau *flavonol*. Acest compus poate fi obținut din flavanonă prin izonitrozare cu nitrit de amil și acid clorhidric, urmată de hidroliza izonitrozo-derivatului obținut:



Cromona formează cristale incolore cu p.t. 59°. Proprietățile ei sînt, în multe privințe, asemănătoare cu ale γ-pironei. Ca și aceasta este neutră, iar soluția ei benzenică depune la introducere de acid clorhidric un clorhidrat incolor. Sarea aceasta expusă la aer pierde acid clorhidric, regenerînd cromona (care este deci mai puțin bazică decît pirona).

Flavona formează cristale incolore, cu p.t. 99—100°. În apă se dizolvă greu; în acid sulfuric concentrat dă o soluție incoloră cu fluorescență violetă, care la diluare cu apă precipită flavona neschimbată (sare de piriliu ușor hidrolizabilă).

Prin încălzire cu alcoxizi de sodiu, inelul flavonic se deschide și se obține *o*-hidroxiacetofenonă și un acid carboxilic:

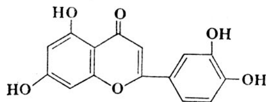


În condiții mai energice (topire alcalină) se obține un fenol și un acid carboxilic. Reacția este mult utilizată pentru stabilirea structurii compușilor din această clasă (v. o aplicație la antocianidine, mai departe).

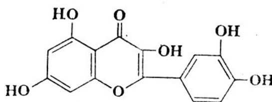
Flavone naturale. Din florile, rădăcinile și din lemnul multor plante au fost izolați circa 50 de derivați flavonici (atît liberi cît și sub formă de glicozide). Aceștia se împart în două grupe: în derivați ai flavonei propriu-zise (fără grupă OH în poziția 3) și în derivați ai 3-flavonolului.

Aceste flavone naturale conțin, după cum se vede din formule, cîte două grupe HO în poziții *orto* (sau *peri*); ele formează în consecință compuși chelatici stabili, în special cu metale trivalente: aluminiu, galiu și stibiu. Unii dintre acești compuși se disting prin fluorescența lor. Datorită proprietății lor de a forma complecși chelatici, colorați, cîteva flavone naturale au fost utilizate, încă din vechime, pentru vopsirea de textile, iar recent în chimia analitică.

Luteolina, 5,7,3′,4′-tetrahidroxiflavona, se găsește în rezeda sălbatică (*Reseda lutea*). Complexul cu aluminiul este portocaliu. *Apigenina,* 5,7,4′-trihidroxiflavona, se găsește în parte liberă, în parte ca glicozidă, în mușețel (*Matricaria chamomilla*) și în gura-leului (*Antirrhinum majus*). Complexul cu aluminiu al acestui compus este galben deschis.



Luteolină



Quercetină

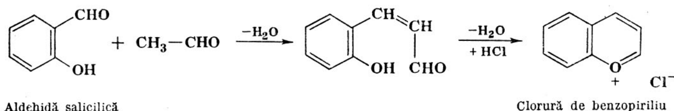
Quercetina, 3,5,7,3′,4′-pentahidroxiflavona, un derivat al flavonolului, se găsește în multe plante, cum sînt: panseaua, trandafirul (alături de antociani), ceaiul, hameiul și în unele specii

de stejar. În diferite plante au fost găsiți eteri monometilici ai quercetinei, anume *ramnetina* (CH_3O în poziția 7) și *izoramnetina* (CH_3O în 3′).

Rutina, 3-ramno-glicozida quercetinei, se găsește în hrișcă (*Fagopyrum esculentum*) și în virnanț (*Ruta graveolens*) (Szent-Györgyi, 1936) și este componenta cea mai însemnată din grupa vitaminelor P (care cuprinde și alte flavone). Vitaminele P asigură permeabilitatea vaselor sanguine. Rutina este folosită ca medicament.

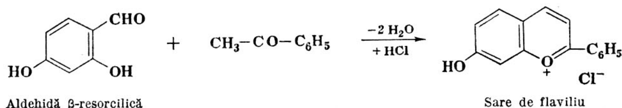
Morina, 3,5,7,2′,4′-pentahidroxiflavona, izomeră cu quercetina, izolată din „lemnul galben" (*Morus tinctoria*) folosit înainte drept colorant pe mordant de aluminiu, formează cu ionii acestui metal (și cu Sc, Ga, Zr și Th) complecși puternic fluorescenți, verde-albastru, folosiți în chimia analitică.

Săruri de benzopiriliu și cromenoli. 1. Cel mai simplu reprezentant al acestei clase de combinații a fost obținut prin condensarea aldehidei salicilice cu acetaldehidă, în prezența unui acid mineral (Decker, 1906):



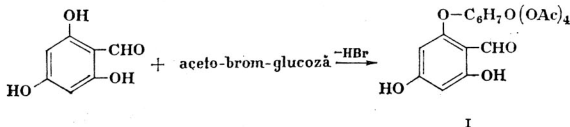
Aldehidă salicilică — Clorură de benzopiriliu

În mod similar, pornindu-se de la aldehidă resorcilică și acetofenonă, se obține o sare de flaviliu:



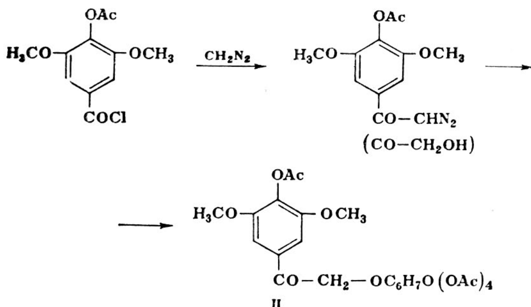
Aldehidă β-resorcilică — Sare de flaviliu

Metoda aceasta a servit pentru sinteze, dintre cele mai delicate, ale multor antocianidine și a glicozidelor lor (R. Robinson). Ca exemplu vom menționa sinteza *malvinei*. Componenta aldehidică se prepară pornind de la aldehida floroglucinei (obținută prin metoda Gattermann). Această aldehidă se transformă în glucozida ei acetilată, prin tratare cu aceto-brom-glucoză (p. 231):

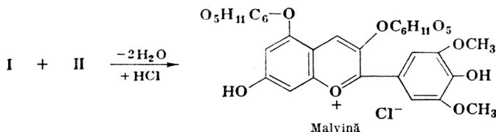


A doua componentă se prepară pornind de la derivatul acetilat al acidului dimetilgalic (acidul siringic). Clorura acestui acid trece, prin tratare cu diazometan, într-o diazocetonă

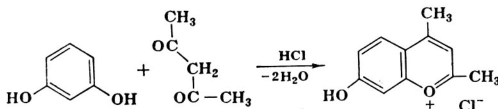
(vol. I) care, hidrolizată cu acid formic și apă, dă un ω-hidroxi-derivat al acetofenonei respective. Acesta se transformă în glucozidă, cu aceto-brom-glucoză:



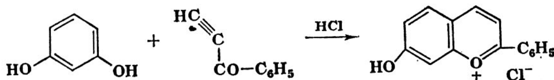
Prin împreunarea acestei combinații cu glucozida aldehidei floroglucinice, preparată după schema de mai sus, și îndepărtarea resturilor acetil prin hidroliză, se formează *malvina*:



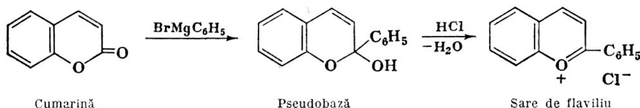
2. Fenolii di- sau trihidroxilici se condensează cu β-dicetone, în prezența unei soluții de HCl în acid acetic sau formic, și dau săruri de benzopiriliu:



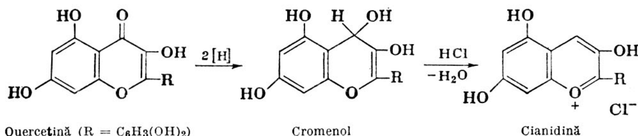
În locul dicetonei se poate utiliza o cetonă acetilenică, care se comportă ca o β-ceto-aldehidă:



3. Cumarina și derivații ei se condensează cu compuși organo-magnezieni, dînd săruri de flaviliu:



4. Flavonele se transformă prin reducere în cromenoli, care în mediu acid trec în antocianidine. Cel mai bun agent reducător este hidrura de litiu-aluminiu:

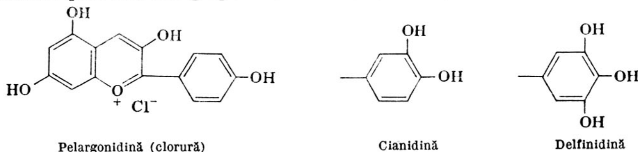


Quercetină ($R = C_6H_3(OH)_2$) Cromenol Cianidină

Clorurile de benzopiriliu formează cu o moleculă de clorură ferică sărurile frumos cristalizate ale anionului $[FeCl_4]^-$, ce servesc la izolarea și caracterizarea lor.

Antociani și antocianidine. Coloranții roșii și albaștri din flori și fructe, numiți *antociani*, sînt glicozide; prin hidroliza lor cu acizi se obțin zaharuri și agliconele numite *antocianidine* (coloranții galbeni din flori sînt de cele mai multe ori flavone, mai rar carotinoide). Cunoașterea antocianilor o datorim, în primul rînd, lucrărilor lui Richard Willstaetter (1914).

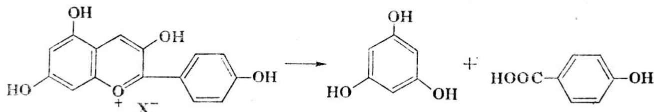
În natură se întîlnesc trei tipuri fundamentale de antocianidine, deosebindu-se prin numărul grupelor OH din restul fenilic:



Pelargonidină (clorură) Cianidină Delfinidină

La acestea se adaugă încă trei eteri metilici, anume: *peonidina* (derivat al cianidinei, cu CH_3O în poziția 3′), *siringidina* sau *malvidina* (derivat al delfinidinei, cu două grupe CH_3O în 3′ și 5′), *hirsutidina* (derivat al delfinidinei, cu trei grupe CH_3O în 7, 3′ și 5′). Un tip de antocianidină, mai rar întîlnit, este *apigenidina* (derivat al pelargonidinei, fără grupă OH în poziția 3) (v. notațiile în formula de la p. 666).

Structura antocianidinelor a fost stabilită prin topire alcalină (sau încălzire cu hidroxid de bariu, care nu hidrolizează grupele CH_3O). Toate antocianidinele tratate astfel dau floroglucină și un acid hidroxi-benzoic:

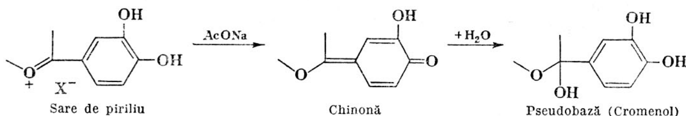


Din pelargonidină se formează prin topire alcalină, pe lîngă floroglucină, acidul *p*-hidroxibenzoic; din cianidină ia naștere acidul protocatechic, iar din delfinidină, acidul galic. Antocianidinele metilate, menționate mai sus, dau naștere derivaților metilați parțial la grupele OH (eteri metilici), ai acelorași acizi (v. acidul siringic).

Antocianii sînt ușor solubili în apă și în dizolvanți polari; sînt însă greu solubili în eter și în benzen. Sărurile lor cu acizii sînt remarcabil de stabile și au o tendință pronunțată de a cristaliza.

Sărurile antocianilor și ale antocianidinelor sînt roșii. Prin tratarea soluțiilor lor cu acetat de sodiu (*pH* 8), culoarea virează spre purpuriu și, cu timpul, dispare. La adăugare de hidroxid de sodiu apare o culoare albastru închis.

În soluție neutră (tamponare cu acetat de sodiu) se formează un compus chinoid colorat, care, prin adiție de apă, trece într-o pseudobază cu caracter carbinolic. În soluție puternic bazică (NaOH) colorantul există sub formă chinoidă, în care una din grupele OH fenolice este transformată în sare (închiderea culorii). Prin tratarea acestei soluții cu acid clorhidric, se regenerează sarea de piriliu, roșie:



Sare de piriliu Chinonă Pseudobază (Cromenol)

În compușii sintetici fără grupă OH liberă în poziția 4′ (cu H sau OCH_3 în această poziție) nu se formează derivatul chinoid și se poate uneori izola cromenolul nestabil.

Variațiile aproape nesfîrșite ale culorii florilor și fructelor se datoresc faptului că antocianii se găsesc în plante, fie sub formă de săruri de piriliu (mediu acid), fie sub formă chinoidă (mediu neutru), fie, în sfîrșit, sub formă de săruri de potasiu, calciu sau sodiu ale formei chinoide. Se explică astfel de ce același antocian produce colorații diferite. Culorile trandafirului roșu, de exemplu, și albăstriței din grîu *(Centaurea cyanus)* se datoresc aceluiași antocian, *cianina* (diglucozida cianidinei). Culoarea antocianilor mai este

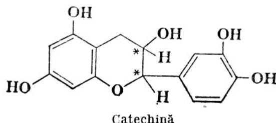
influențată și de faptul că ei sînt amestecați, în flori, cu alți antociani, cu flavone și cu flavonoli de culoare galbenă sau cu taninuri.

Toți antocianii din natură conțin un rest de monozaharidă legat de hidroxilul din poziția 3. Unii dintre ei mai au și un al doilea rest de monozaharidă, legat de un alt hidroxil al moleculei; alții, în sfîrșit, conțin restul unei dizaharide legat de hidroxilul din poziția 3.

Cîțiva antociani mai importanți sînt: *pelargonina* (diglucozida pelargonidinei) din mușcata roșie, *mecocianina* (diglucozida cianidinei) din mac, *keracianina* (ramnozida cianidinei) din cireașa neagră, *delfinina* (diglucozida delfinidinei) din nemțișorii de cîmp (*Delphinium consolida*), *malvina* (diglucozida siringidinei) din nalbă (*Malva silvestris*) și *oenina* (monoglucozida siringidinei) din strugurii roșii și din vinul roșu.

Derivați hidrogenați ai benzopiranului. Catechine. *Dihidro-benzopiranul (cromanul)* și 2-*fenil-dihidro-benzopiranul (flavanul)*, precum și cetonele corespunzătoare, numite *cromanone* respectiv *flavanone*, au fost obținute sintetic prin diferite metode. Vom descrie aici numai *catechinele*, o clasă de hidroxi-derivați ai flavanului, mult răspîndiți în plante. Studiul catechinelor, început de Kostanecki (1907), a culminat într-o sinteză (Freudenberg, 1925).

Catechinele sînt substanțe incolore cristalizate, cu caracter fenolic. Ele dau o colorație verde cu $FeCl_3$ și cuplează cu diazo-derivați aromatici dînd coloranți azoici.



Catechină

Catechina obișnuită este un pentahidroxi-derivat al flavanului, cu doi atomi de carbon asimetrici în moleculă. Sînt deci posibili patru izomeri optici, formînd doi racemici: (+) și (—)-*catechina* și (+) și (—)-*epicatechina*. Este probabil că în epicatechină, substituenții din pozițiile 2 și 3 au configurație *cis*, iar în catechină, *trans*. Toți acești izomeri sînt cunoscuți, numai doi se găsesc însă în natură: (+)-*catechina* (în multe vegetale, de ex. în extractul frunzelor și tulpinei lianei *Uncaria gambir* crescînd în Malaezia) și (—)-*epicatechina*, în catechu (extractul lemnului de *Acacia catechu*). Prin încălzire cu apă la 125°, (+)-catechina se transformă într-un amestec de (±)-catechină și (±)-epicatechină.

Structura catechinelor a fost stabilită prin topire alcalină care, atît în cazul catechinei cît și al epicatechinei, duce la floroglucină și la acid protocatechic. Grupele hidroxil fenolice au deci aceeași așezare în catechine ca în cianidină (v. mai sus). Înrudirea catechinelor cu antocianidinele mai rezultă și din hidrogenarea catalitică a cianidinei care duce la (±)-epicatechină. Se precizează astfel și locul hidroxilului flavonolic (în poziția 3).

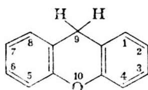
În afară de cei doi stereoizomeri ai catechinei, au mai fost găsiți în natură doi compuși înrudiți: (—)-*epiafzelechina* (din diverse specii de afzelia; King, 1955), care posedă o singură grupă OH în restul fenil (în poziția 4′) și *galocatechina* (din ceai; Tsujimura, 1934), cu trei grupe OH în restul fenil (în pozițiile 3′, 4′ și 5′). După cum se vede, catechinele găsite în natură corespund, în ce privește poziția grupelor hidroxil, celor trei antocianidine fundamentale.

Catechinele pure cristalizate sînt ușor solubile în apă și alcool și greu solubile în eter și în hidrocarburi. Catechinele precipită gelatina din soluție, dar nu tăbăcesc pielea. Catechinele se transformă însă sub influența enzimelor sau a acizilor minerali, sau chiar prin simplă încălzire, în *taninuri catechinice*. Acestea iau naștere atît *in vitro*, cît probabil și în plantă, printr-un proces de condensare între mai multe molecule de catechină și sînt la început incolore și solubile în apă, dar pe măsură ce condensarea avansează ele se colorează în roșu și devin insolubile. Precipitatele roșii ce iau naștere sub influența acizilor sînt numite în industrie *flobafene*. În aceste reacții, moleculele de catechine sau de taninuri se unesc între ele prin legături C—C, care nu pot fi rupte prin hidroliză.

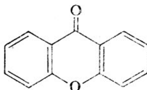
Taninurile catechinice sînt mult răspîndite în natură și utilizate în tehnică. Printre ele se numără taninurile din cojile de stejar, molid, castan nobil, mesteacăn, salcie și unele specii de acacia și eucaliptus (mimosa, malet), precum și taninurile din lemnele de quebracho și catechu. Taninurile catechinice fac parte din clasa produșilor naturali cu schelet C_6-C_3-C_6, despre care s-a mai vorbit (p. 330).

3. GRUPA XANTENEI

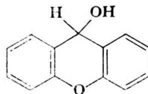
Principalele tipuri de compuși din această clasă sînt *dibenzo-γ-piranul* sau *xantena*, *dibenzo-γ-pirona* sau *xantona* și produsul de reducere al acesteia, *xanthidrolul*:



Xantenă



Xantonă

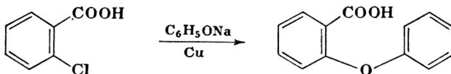


Xanthidrol

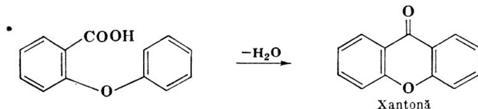
Xanthidrolul este pseudobaza *sărurilor de xantiliu*, analoage sărurilor de piriliu și de benzopiriliu. În natură se găsesc unii derivați hidroxilați ai xantonei sub formă de glucozide. De la sărurile de xantiliu derivă o clasă de coloranți importanți, ftaleinele.

Xantona se obține din acidul salicilic prin încălzire cu sau fără agenți deshidratanți de felul anhidridei acetice; reacția aceasta a fost formulată în alt loc (p. 181).

De asemenea se obțin xantone prin condensarea acizilor *o*-halogenobenzoici cu fenoxizi alcalini (reacție Ullmann; vol. I):



Se obține astfel un *o*-carboxi-difenil-eter care se ciclizează cu diferiți catalizatori acizi (de ex. H_2SO_4, PCl_5, P_2O_5, $AlCl_3$, clorură de acetil, acid oxalic etc.):



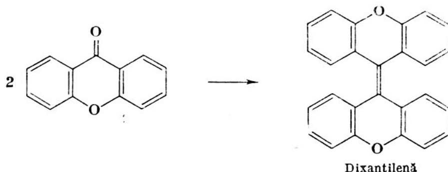
Xantonă

Se pot obține, pe această cale, și xantone substituite în unul din inelele benzenice sau în ambele.

Xantona formează cristale incolore, greu solubile, cu p.t. 174° și p.f. 350°. Este deosebit de stabilă, pînă la temperatură înaltă. Inelul xantonic se deschide în topitură alcalină, în condiții energice, obținîndu-se acid salicilic și fenol.

În nucleul xantonei are loc o deplasare de electroni în același sens ca în γ-pironă, dar mai puțin pronunțată ca acolo. Aceasta se constată din spectrul de absorbție, din momentul electric relativ mare (3,11 D) și din reactivitatea redusă a grupei CO. Această grupă nu reacționează cu hidroxilamina și hidrazina, dă însă reacții normale cu compușii organo-magnezieni, după cum se va arăta mai departe. Xantona se mai aseamănă cu γ-pirona în aceea că formează cu acizii tari, cum este acidul percloric, săruri cristalizate, galbene, pe care apa le hidrolizează imediat.

Xantona este redusă de amalgamul de sodiu în alcool, de izopropoxidul de aluminiu sau de zinc și hidroxid de sodiu, pînă la xanthidrol. Reducerea cu sodiu și alcool duce la xantenă. Tot xantenă se obține și prin hidrogenarea catalitică a xantonei peste catalizatori de nichel sau cupru la 200°. Reducerea xantonei cu zinc și acid clorhidric duce la *dixantilenă:*

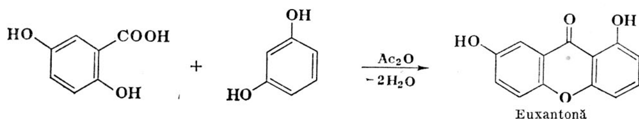


Dixantilenă

Xantona dă reacții de substituție electrofilă (nitrare, halogenare) la nucleele benzenice laterale, întocmai ca antrachinona, dar este mai reactivă decît aceasta.

În natură se întîlnesc unii derivați ai xantonei. *Euxantona,* 1,7-dihidroxixantona, se găsește, cuplată cu acid glucuronic, într-un pigment folosit în pictură, numit *piuri* sau *galben indian.* Acesta se obține, în India, din urina vacilor hrănite cu frunze de mango (Stenhouse,

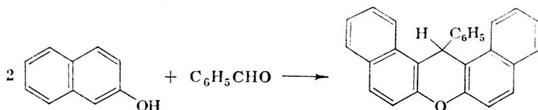
1844). Structura euxantonei se deduce din sinteza ei, care se realizează prin încălzirea acidului hidrochinon-carboxilic cu resorcină și anhidridă acetică:



Restul de acid glucuronic este legat de hidroxilul din poziția 7. Culoarea euxantonei este galbenă; aceea a lacului de crom, roșie-brună.

Gentisina, din rădăcina de ențură (*Gentiana lutea*), este un derivat al euxantonei, cu o grupă OCH_3 în poziția 3.

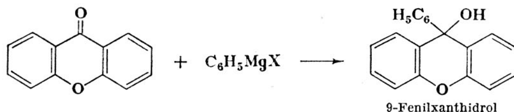
Xantena se obține prin reducerea xantonei, așa cum s-a arătat mai sus, sau prin reducerea xanthidrolului, în aceleași condiții. Derivați ai xantenei se pot obține prin condensarea aldehidelor cu fenoli reactivi, în prezență de acid sulfuric sau de alți catalizatori acizi:



Reacția aceasta are numeroase aplicații pentru obținerea derivaților hidroxilați ai xantenei, din aldehide aromatice și fenoli di- sau trihidroxilici.

Xantena formează cristale incolore stabile, cu p.t. 99° și p.f. 312°. Soluția ei în acid sulfuric concentrat este galbenă și are o fluorescență verde intensă, caracteristică și pentru alți compuși din această clasă (v. fluoresceina).

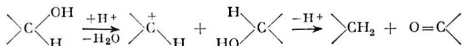
Xanthidrolul, 9-hidroxixantena, se obține prin reducerea xantonei. Derivații săi substituiți în poziția 9 se obțin din xantonă și compuși organo-magnezieni, de exemplu:



Xanthidrolul este o substanță nestabilă care are, întocmai ca și benzhidrolul, o mare tendință de a elimina apă transformîndu-se în eterul respectiv; reacția aceasta se produce chiar în timpul determinării punctului de topire care, din cauza aceasta, nu poate fi observat cu exactitate (circa 124°). Grupa OH din xanthidrol se bucură de o reactivitate excepțională. Xanthidrolul se condensează ușor, prin eliminare de apă, cu compuși posedînd grupe metilen active, cu fenoli și cu amine aromatice. Cu ureea, formează cantitativ un produs

de condensare greu solubil, ce servește la dozarea gravimetrică și volumetrică a acesteia.

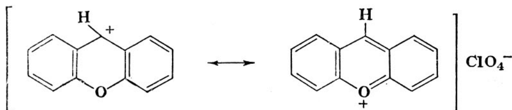
O curioasă reacție a xanthidrolului este disproporționarea în xantenă și xantonă, pe care o suferă la tratare cu acid clorhidric diluat. Intermediar se formează un ion de xantiliu, după care urmează transferul unui ion de hidrură:



Prin tratare cu acizi minerali tari, xanthidrolii se transformă în *săruri de xantiliu*, rezistente la hidroliză chiar în soluție apoasă, în prezența unui exces de acid. Sărurile cu oxiacizii anorganici tari (sulfuric, percloric) sînt intens galbene. Clorurile și bromurile există în două forme: o formă incoloră neionică, cu halogenul legat covalent, și o formă ionizată, colorată. Aceasta se formează din forma incoloră sub influența unui exces de acid, care solvatează ionul de halogen:



Mai stabili sînt complecșii cu halogenuri metalice. Comportarea aceasta corespunde întru totul aceleia a trifenilclormetanului și a derivaților săi (vol. I). Ionul de xantiliu, din aceste săruri, are o repartiție a electronilor π intermediară între cele două structuri de mai jos:

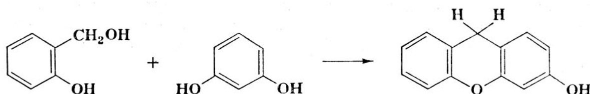


În prezența apei, sărurile de xantiliu suferă o hidroliză parțială dînd xanthidrol. Acesta reacționează cu ionul de xantiliu încă prezent, conform reacției de disproporționare descrisă mai sus, dînd xantenă și xantonă. Sărurile de xantiliu încălzite slab cu alcool se reduc la xantenă, iar alcoolul se transformă în aldehidă. În acest caz, ionul de hidrură este furnizat de alcool.

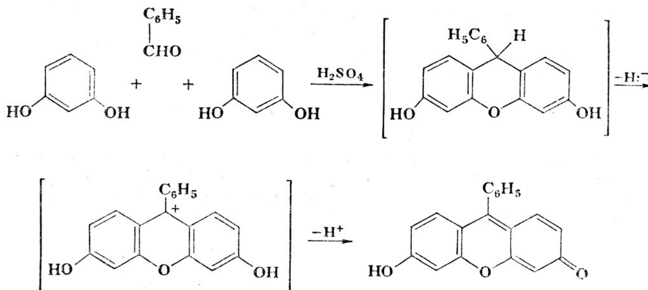
9-*Fenilxanthidrolul* (p.t. 159°) se comportă față de acizi la fel ca și xanthidrolul simplu. Clorura sa este incoloră; ea formează însă cu o moleculă de HCl un produs de culoarea dicromatului de potasiu. Clorura incoloră formează de asemenea în bioxid de sulf lichid o soluție galbenă, asemănîndu-se în aceasta cu trifenilclormetanul.

Clorura de 9-fenilxantiliu se mai aseamănă cu trifenilclormetanul și în reacția ei cu metalele (Ag sau Cu), o reacție în care se formează un radical cu viață lungă, analog trifenilmetilului. Soluția benzenică roșie a acestuia (de concentrație 1—2% și la temperatura camerei) este disociată circa 80% în radical liber. Ca și trifenilmetilul, radicalul 9-fenilxantil se combină avid cu oxigenul, dînd un peroxid.

Derivați hidroxilici ai xantenei. Se obțin xantene, cu grupe hidroxil în nucleu, prin condensarea alcoolului *o*-hidroxibenzilic (saligenina) cu resorcină:



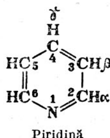
sau, într-o reacție mai generală, prin condensarea aldehidelor cu difenoli sau cu amino-fenoli; în locul xantenei se formează însă, în cazul acesta, prin oxidare pe socoteala acidului sulfuric (degajare de SO_2), un compus cu caracter chinoid:



Produsul astfel obținut conține un nucleu de *fluoronă*. Nucleul acesta stă la baza unei clase importante de *coloranți xantenici* (fluoresceine, pironine, rodanine) despre care s-a vorbit în alt loc.

4. GRUPA PIRIDINEI

Piridina, C_5H_5N, se găsește, ca și pirolul, în gudroanele de oase (în care a fost descoperită, 1850) și în gudroanele cărbunilor de pămînt; cele din urmă formează, și astăzi, principala sursă pentru obținerea ei.



Piridină

Nucleul piridinic apare în numeroși produși naturali, cum sînt unii alcaloizi vegetali (nicotina, anabasina) și unele vitamine (B_6 și nicotinamida).

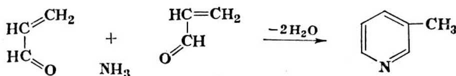
Aceste vitamine sînt transformate în organismul animal în coenzime importante (codehidrazele şi cotransaminaza).

Obţinerea piridinei şi a alchil-piridinelor. 1. Piridina se găseşte în gudroanele cărbunilor de pămînt, în proporţie de circa 0,1%. La distilare, piridina se concentrează în fracţiunea numită ulei uşor. Această fracţiune mai conţine cele trei monometil-piridine *(picoline)*, dimetil-piridine *(lutidine)* şi trimetil-piridine *(colidine)*.

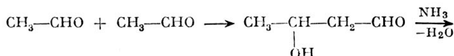
Din uleiul uşor, amestecul de piridine („baze piridice") este extras cu acid sulfuric diluat; el este eliberat apoi cu alcalii şi supus distilării. Se obţin astfel uşor piridina şi 2-picolina, în stare pură. Aşa-numita β-picolină comercială, cu p.f. 145—146°, este un amestec de 2-picolină, 4-picolină şi 2,6-lutidină. Acestea nu pot fi separate prin distilare simplă, dar izolarea lor reuşeşte prin distilare azeotropică cu acid acetic sau cu apă.

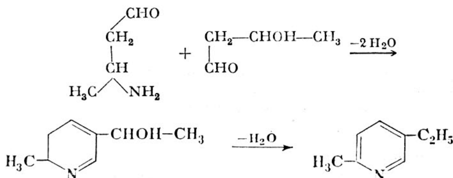
Au fost identificaţi omologi ai piridinei, alături de chinolină, izochinolină şi de omologi ai lor, în unele petroluri cracate.

2. Nu se cunosc decît puţine sinteze generale ale nucleului piridinic. Prin trecerea acroleinei împreună cu amoniac peste un catalizator de oxid de aluminiu, oxid de toriu sau fosfat de bor, la 350°, se obţine 3-picolină:



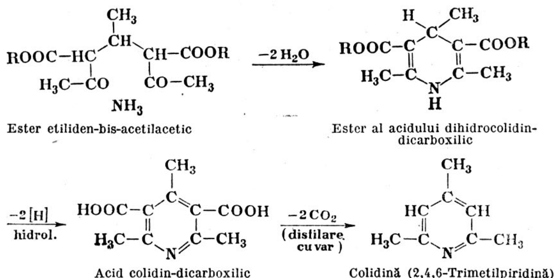
3. 2-Metil-5-etilpiridina se obţine prin încălzirea acetaldehidei (paraldehidă) cu amoniac în exces în autoclavă, la 250° (Dürkopf; Cicibabin). Mecanismul acestei reacţii nu este cunoscut; o formulare posibilă este următoarea:





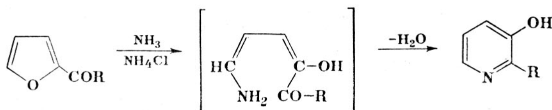
4. Sinteza nucleului piridinic după A. Hantzsch (1882) este o metodă cu multe aplicaţii, pentru sinteza derivaţilor piridinei. Ea constă în condensarea unei β-dicetone sau unui ester β-cetonic cu o aldehidă şi cu amoniac. Pornind de la esterul acetilacetic şi acetaldehidă se formează întîi esterul etiliden-bis-acetilacetic, derivatul unei 1,5-dicetone; prin condensarea aces-

tuia cu amoniac ia naştere o dihidropiridină, care se oxidează apoi cel mai bine cu acid azotos:

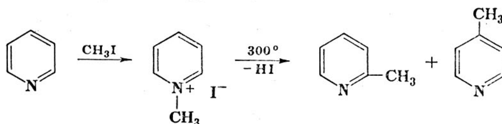


Ester etiliden-bis-acetilacetic
Ester al acidului dihidrocolidin-dicarboxilic
Acid colidin-dicarboxilic
Colidină (2,4,6-Trimetilpiridină)

5. 2-Acil-furanii (v. p. 569) dau, la încălzire cu amoniac şi clorură de amoniu, 3-hidroxipiridine (H. Leditschke, 1949):

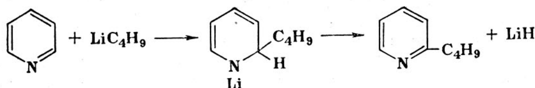


6. Alchil-piridine se obţin prin încălzirea piridinei cu halogenuri de alchil la circa 300° (Ladenburg, 1884):

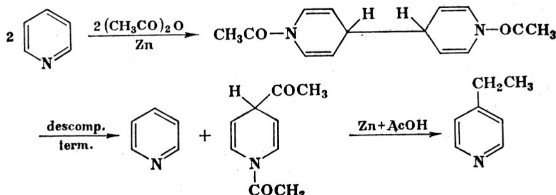


Alchilii migrează de la azot în poziţia 2 sau 4 şi într-o proporţie mai mică în poziţia 3. Se obţin de obicei amestecuri de mono- şi dialchil-piridine. Pe această cale pot fi introduşi şi radicalii etil şi benzil (v. o reacţie similară a aminelor aromatice, vol. I).

7. Prin tratarea piridinei cu bromură de fenil-magneziu sau cu butil-litiu, la 100°, se obţine 2-fenil-, respectiv 2-butilpiridină. Reacţiile acestea sînt substituţii nucleofile ale nucleului piridinic:



8. Prin tratarea piridinei cu anhidridă acetică şi pulbere de zinc se obţine N,N'-diacetil-dihidro-1,4-dipiridilul (O. Dimroth, 1921); acesta trece prin încălzire cu acid acetic şi zinc în 4-etilpiridină (Wibaut, 1941):

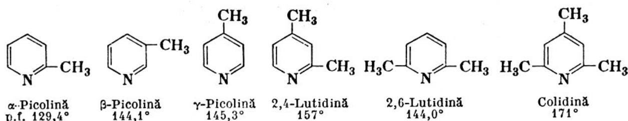


9. O altă metodă pentru obţinerea alchil-piridinelor constă în tratarea sărurilor de piriliu cu NH_3 (p. 660).

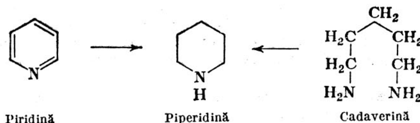
Proprietăţi şi structură. Piridina este un lichid incolor, stabil, cu p.f. 115,26° şi p.t. —42°. Are un miros caracteristic, neplăcut. Cu apa, alcoolul şi eterul, piridina se amestecă în orice proporţie. De asemenea este un dizolvant pentru multe substanţe greu solubile în dizolvanţii obişnuiţi.

Piridina este o bază slabă ($K_b = 2{,}3 \cdot 10^{-9}$); cauza bazicităţii reduse a piridinei a fost discutată în alt loc (p. 562). Sărurile cu acizii tari sînt uşor solubile în apă. Relativ greu solubile sînt sărurile cu acidul hexacloroplatinic şi cu acidul tetracloroauric.

Punctele de fierbere ale cîtorva omologi ai piridinei sînt indicate mai jos, împreună cu formulele substanţelor:



Structura piridinei (Körner; Dewar, 1869) se sprijină pe faptul că această combinaţie dă prin hidrogenare un hexahidro-derivat, *piperidina*, care se poate obţine şi dintr-o diamină, cadaverina, prin distilarea uscată a clorhidratului său (vol. I):



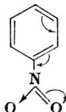
Asemănarea cu benzenul nu este numai formală, ci se manifestă în multe proprietăți fizice și în caracterul chimic al piridinei (v. și p. 560). Nucleul piridinic nu este oxidat de acidul cromic și de acidul azotic și este atacat numai foarte încet de permanganat, la cald. Întocmai ca în seria benzenului, omologii piridinei sînt oxidați la catena laterală și transformați în acizi carboxilici, indiferent de lungimea acestor catene. Nucleul piridinic este mai stabil față de oxidare chiar decît nucleul benzenic, căci prin oxidarea fenil-piridinelor este distrus nucleul benzenic obținîndu-se acizi ai piridinei.

Piridina ia parte la multe reacții de substituție analoage celor cunoscute în seria compușilor aromatici carbociclici. Totuși, aceste reacții prezintă un caracter particular, care poate fi astfel rezumat: piridina este mai puțin reactivă decît benzenul față de reactanții electrofili; ea dă numai greu reacțiile de nitrare, sulfonare, halogenare și nu dă reacția Friedel-Crafts, nu cuplează cu fenolii etc. În schimb, piridina este mai reactivă decît benzenul față de reactanții nucleofili (cum este amidura de sodiu). Reactanții electrofili atacă pozițiile β, iar reactanții nucleofili, pozițiile α și γ. Atomii de halogen prezintă inerție aromatică tipică numai cînd se află în poziția β; în pozițiile α și γ, atomii de halogen sînt reactivi. Asemenea deosebiri de comportare, depinzînd de poziția ocupată, se observă și în cazul altor substituenți. Astfel, hidrogenii grupelor alchil situate în poziția α sau γ se bucură de o reactivitate deosebită, pe care nu o arată în poziția β; carboxilii în pozițiile α sau γ suferă mult mai ușor decarboxilare decît în poziția β, iar α- și γ-hidroxi-piridinele reacționează și în forme tautomere cetonice spre deosebire de β-hidroxi-piridine.

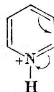
După cum s-a arătat înainte, caracterul chimic particular al piridinei se datorește atracției exercitate de atomul de azot asupra electronilor π din nucleu. Aceasta determină o scădere a densității de electroni în întregul nucleu dar mai mult în pozițiile α și γ decît în β (v. structurile limită de la p. 561). Din cauza aceasta, substituția electrofilă are loc în poziția β, dar cu viteză micșorată. Situația aceasta este analoagă aceleia din nitrobenzen, după cum se poate vedea din următoarele formule I și II:



I



II



III

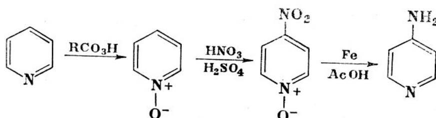
Reacțiile de substituție electrofilă se efectuează toate în mediu puternic acid, în care piridina este conținută sub forma unui ion de piridiniu, pozitiv. Substituția electrofilă are loc, după cum se știe, prin atacul unui ion pozitiv asupra nucleului aromatic, cu formarea unui intermediar ce este de asemenea un ion pozitiv. Prezența unei sarcini pozitive întregi la nucleul aromatic, ca în III, se opune intrării unei a doua sarcini pozitive și îngreuiază astfel substituția electrofilă.

Datorită scăderii densității de electroni în nucleu, substituția nucleofilă are loc la piridină mai ușor decît la benzen (de ex. cu NH_2^-, HO^-, RLi).

Nitrarea și sulfonarea piridinei. Piridina nu poate fi nitrată decît tratînd soluția ei în acid sulfuric, cu azotat de potasiu, la temperaturi de peste 300°. Se obține β-nitropiridină cu un randament de numai cîteva procente. Prin nitrarea 2-metilpiridinei, în condiții similare, se obține 2-metil-5-nitropiridină, de asemenea cu randament mic. O a doua grupă nitro nu a putut fi introdusă în nucleul piridinei.

Sulfonarea piridinei reușește cu randament bun, prin încălzire cu acid sulfuric fumans (20% SO_3), 24 ore, la 230°, în prezență de sulfat mercuric. Se obține acid piridin-3-sulfonic.

Dificultățile întîmpinate la substituția piridinei cu reactanți electrofili dispar în cazul *piridin*-N-*oxidului*, un compus obținut din piridină, prin oxidare cu acid perbenzoic sau perftalic. Acest compus trece prin nitrare, cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric, în 4-nitropiridin-N-oxid, care se reduce cu fer și acid acetic la 4-aminopiridină. Ambele reacții decurg cu randament mare (den Hertog, Wibaut, 1950):



Grupa nitro, în 4-nitropiridin-N-oxid, poate fi ușor înlocuită cu ioni negativi (reactanți nucleofili); prin încălzirea acestui compus cu acid clorhidric concentrat se obține 4-clorpiridin-N-oxid, care trece prin reducere în 4-clorpiridină.

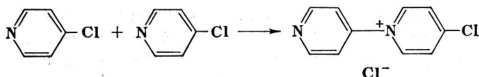
Derivați halogenați ai piridinei. Piridina poate fi clorurată, bromurată și iodurată direct. Cel mai bine a fost studiată bromurarea (J.P. Wibaut). Natura produșilor obținuți depinde de temperatură; la 300° se obține 3-brompiridină și 3,5-dibrompiridină; la 500° se formează 2-brompiridină și 2,6-dibrompiridină. La temperaturi intermediare se obțin amestecuri. Fără îndoială că reacțiile la temperatură înaltă și joasă decurg cu mecanisme diferite (la temperatură joasă probabil cu mecanism ionic electrofil, la temperatură înaltă cu mecanism radicalic).

Produșii mono- și dibromurați ai piridinei, menționați mai sus, pot fi bromurați mai departe, în prezență de catalizatori. Sub influența bromurii feroase sau a bromurii de zinc bromul intră în poziția β, iar în prezența bromurii cuproase, în poziția α, după cum se vede din schema de la pagina 686 (după Wibaut).

Atomii de halogen din pozițiile β arată o reactivitate redusă, comparabilă cu a atomilor de halogen din halogeno-benzeni. În poziția α și γ, atomii de halogen sînt însă reactivi, la fel ca în nitro-halogeno-benzeni, putînd fi înlocuiți cu grupele NH_2, OH, OR, CN și SH. Astfel, 2-brompiridina și 2,6-dibrom-

piridina pot fi transformate în amine primare sau terțiare prin încălzire cu NH_3 sau NHR_2. La fel se obțin nitrili, prin încălzire cu cianură cuproasă.

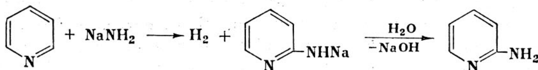
Atomul de halogen din 4-halogeno-piridine se bucură de o reactivitate deosebită. Astfel 4-clorpiridina, care este un lichid distilabil fără descompunere la presiune redusă, se transformă cu timpul prin reacție cu ea însăși în *clorură de piridil-4-clorpiridiniu*, cristalizată, solubilă în apă:



4-Brompiridina suferă chiar la 0° această transformare, iar 4-fluorpiridina este atît de reactivă încît nici nu poate fi obținută în stare pură.

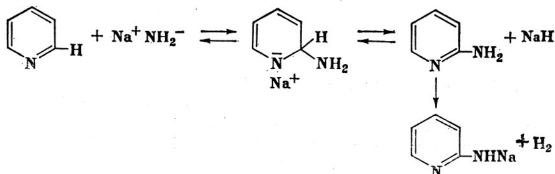
2-Brompiridina și 3-brompiridina dau cu magneziu metalic compuși organo-magnezieni normali, dacă se adaugă bromură de etil ca reactiv auxiliar.

Amino-piridine. Introducerea grupei NH_2 la nucleul piridinei reușește deosebit de ușor prin încălzire cu amidură de sodiu, la 110° (A. E. Cicibabin, 1914):

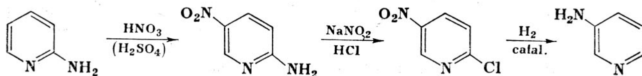


Alături de 2-aminopiridină se mai formează în această reacție, în cantitate mică, 4-aminopiridină și 2,6-diaminopiridină. Acest compus din urmă devine produsul principal de reacție dacă se mărește proporția de amidură și se lucrează la 170°.

Această reacție de substituție nucleofilă tipică se datorește densității scăzute de electroni din pozițiile α și γ (v. schemele III, a, b, c, p. 561). Intermediarul format prin adiția ionului NH_2^- are desigur o tendință mai mare de a elimina ionul NH_2^- decît ionul H^-, așa că echilibrul ar fi deplasat mult spre stînga, dacă hidrura de sodiu ce ia naștere ulterior nu s-ar consuma continuu prin formare de hidrogen molecular (Ingold):



3-Aminopiridina se obține încălzind sub presiune 3-brompiridina cu amoniac în soluție apoasă concentrată, cu sulfat de cupru drept catalizator. Pornind de la 3,5-dibrompiridină se obține, prin același tratament, 3,5-diaminopiridina. O altă cale pentru a obține 3-aminopiridină pornește de la 2-aminopiridină, care se nitrează ușor și cu randament mare (A. Binz, 1935):



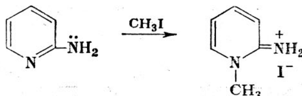
Reactivitatea clorului în 2-clor-5-nitropiridină este mult mărită de prezența grupei nitro în poziția *para*; din cauza aceasta clorul poate fi eliminat prin hidrogenare catalitică.

4-Aminopiridina se obține ușor din piridin-N-oxid, după cum s-a arătat mai sus.

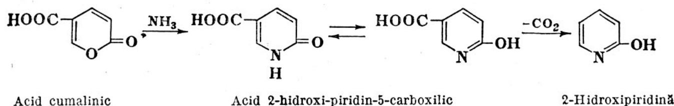
3-Aminopiridina se comportă ca o amină aromatică normală; ea poate fi diazotată prin metoda obișnuită. Soluția sării de diazoniu cuplează cu fenolii și dă reacții Sandmeyer, grupa diazo putînd fi astfel înlocuită prin clor, brom, iod sau cian (vol. I). 2-Aminopiridina și 4-aminopiridina se comportă diferit: ele nu pot fi diazotate în condițiile obișnuite, în soluție apoasă diluată, ci numai în acizi concentrați, de ex. în H_2SO_4 concentrat cu $NaNO_2$ solid sau cu sulfat de nitrozil. La diluare cu apă, soluțiile obținute astfel dau direct hidroxi-piridine, fără să fie posibilă decelarea unei sări de diazoniu. Dacă diazotarea 2- și 4-aminopiridinei se face cu $NaNO_2$ solid în soluție de

acid clorhidric sau bromhidric concentrat (în ultimul caz în prezență de brom, după Craig, 1934), se obțin direct halogeno-piridinele respective. Introducerea grupei cian în pozițiile α sau γ nu este posibilă pe această cale.

Metilarea 2-aminopiridinei cu iodură de metil are loc la atomul de azot din ciclu (tautomerie, v. mai departe).



Hidroxi-piridine. Piridone. Hidroxi-piridine se obțin pe diferite căi, printre care cele mai importante sînt: diazotarea amino-piridinelor (v. mai sus), topirea alcalină a acizilor piridin-sulfonici, introducerea directă a grupei OH, în pozițiile α sau γ, prin atac nucleofil al ionului hidroxil în cursul topirii alcaline. Această reacție din urmă este mult asemănătoare cu introducerea grupei NH_2, cu amidură de sodiu, după Cicibabin. Se mai pot obține α- sau γ-hidroxi-piridine din α- sau γ-pirone, prin încălzire cu amoniac în vase de presiune. Pornind de la acizii carboxilici ai pironelor se obțin pe calea aceasta acizi hidroxipiridin-carboxilici, care se decarboxilează ușor la încălzire, de exemplu:



Acid cumalinic Acid 2-hidroxi-piridin-5-carboxilic 2-Hidroxipiridină

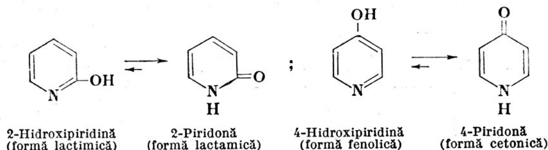
Hidroxi-piridinele sînt substanțe solide cristalizate, cu puncte de topire ridicate (p.t. α 107°; β 129°; γ 148°). În apă sînt ușor solubile, de asemenea în dizolvanții organici; numai 3-hidroxipiridina este greu solubilă în benzen și în eter.

Toate hidroxi-piridinele dau cu clorură ferică reacția de culoare caracteristică a fenolilor (dar la α- și γ-hidroxipiridine culoarea este sensibil mai deschisă și mai puțin intensă decît la β-hidroxipiridină). Hidroxi-piridinele participă relativ ușor, spre deosebire de piridină, la reacții de substituție electrofilă, ca nitrarea și bromurarea, și ele dau și reacții de acest tip neîntîlnite la piridină, dar caracteristice pentru fenoli, de exemplu reacția Mannich și condensarea cu formaldehidă.

2- și 4-Hidroxipiridinele au însă unele proprietăți prin care se deosebesc de 3-hidroxipiridine, anume ele prezintă tautomerie prototropică.

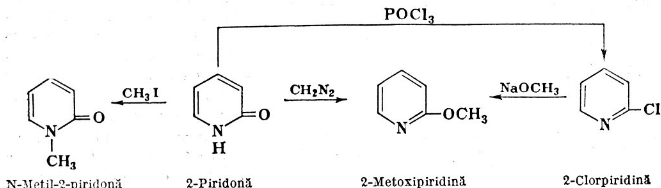
Tautomeria lactam-lactimică a piridonelor. 2-Hidroxipiridina poate fi formulată într-o formă lactimică, așa cum s-a procedat mai sus, sau într-o for-

mă lactamică, ca 2-*piridonă*. În mod similar, 4-hidroxipiridina poate fi formulată într-o formă cetonică, de 4-*piridonă*. (Aceasta este de fapt o lactamă vinilogă.)



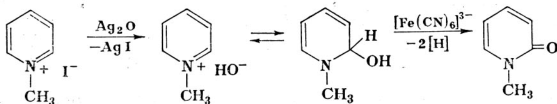
2-Hidroxipiridină (formă lactimică) 2-Piridonă (formă lactamică) 4-Hidroxipiridină (formă fenolică) 4-Piridonă (formă cetonică)

Ca în orice caz de tautomerie, se pot obține derivați ai ambelor forme. Astfel 2-piridona, tratată cu diazometan (sau ca sare de argint cu CH_3I), dă 2-metoxipiridină a cărei structură este exact stabilită prin faptul că se obține și din 2-clorpiridină, prin tratare cu metoxid de sodiu. Invers, 2-clorpiridina se poate prepara din 2-piridonă cu pentaclorură sau oxiclorură de fosfor:



N-Metil-2-piridonă 2-Piridonă 2-Metoxipiridină 2-Clorpiridină

2-Piridona, tratată cu iodură de metil, se metilează la azotul din ciclu, dînd N-*metil*-2-*piridona*. Compusul acesta poate fi obținut și pe o altă cale: piridina, ca orice amină terțiară, formează cu halogenurile de alchil reactive săruri cuaternare. Dacă se tratează iodmetilatul piridinei în soluție apoasă cu oxid de argint, se formează o bază cuaternară care este în echilibru cu o hidroxi-dihidropiridină nestabilă (o pseudobază); prin oxidarea soluției obținute cu fericianură de potasiu se formează N-metil-2-piridonă (Hantzsch, 1899):



2-Piridona și 4-piridona, tratate cu pentaclorură de fosfor, trec în 2-clorpiridină, respectiv în 4-clorpiridină. (3-Hidroxipiridina nu reacționează cu PCl_5.)

Ca şi în alte cazuri de tautomerie, reacţiile chimice nu permit deci o alegere între diferitele structuri posibile ale izomerilor respectivi, din cauza caracterului lor ambident. Variind reactivii sau condiţiile de lucru se pot obţine derivaţi izomeri ai ambilor tautomeri, de ex. derivaţi metilaţi fie la azot, fie la oxigen, alchilarea putînd avea loc fie la o margine, fie la cealaltă a sistemului mezomer.

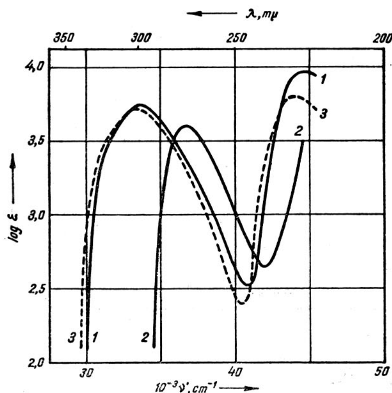
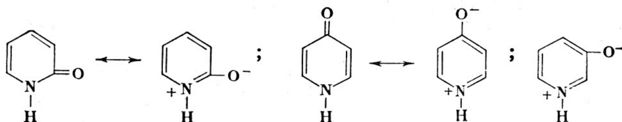


Fig. 44. Spectrele de absorbţie ale: *1*. 2-piridonei; *2*. 2-etoxipiridinei; *3*. N-metil-2-piridonei (toate trei în metanol).

Informaţii despre structura tautomerilor de acest fel se pot obţine prin metode fizice. Examinarea spectrului de absorbţie în ultraviolet duce la concluzia că la 2-hidroxipiridină, echilibrul tautomer este practic complet deplasat spre 2-piridonă, căci acest spectru este mult asemănător cu al N-metil-2-piridonei, care nu poate avea decît forma lactamică; pe de altă parte el este mult deosebit de al 2-etoxipiridinei, care are incontestabil forma fenolică (fig. 44). 2-Piridona are deci structură lactamică (ceea ce se explică prin stabilitatea mai mare a amidelor, comparativ cu tautomerii lor imidici; v. vol. I).

La fel s-a dovedit că 4-hidroxipiridina este în soluţie apoasă neutră o 4-piridonă căci are un spectru în ultraviolet asemănător cu al N-metil-4-piridonei (Arndt, 1930; Specker şi Gawrosch, 1942).

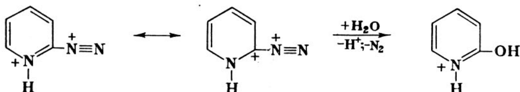
În ce măsură contribuie la 2-piridonă şi 4-piridonă şi structuri amfionice, de tipul următor, este mai greu de precizat în prezent.



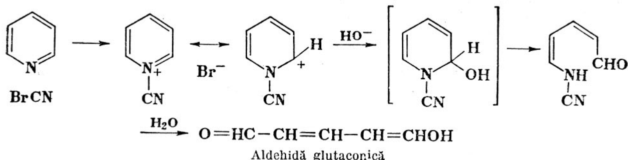
Determinarea constantelor de ionizare a arătat că 2- şi 4-piridonele sînt baze mult mai slabe decît 3-hidroxipiridina, tăria bazică a celor dintîi apropiindu-se mult de a N-metil-derivaţilor respectivi (Albert, Phillips, 1956). Analiza cristalografică cu raze X dovedeşte că în stare solidă 2- şi 4-piridonele apar în forme lactamice, respectiv cetonice (Penfold, 1953). La acelaşi rezultat duc şi măsurătorile de momente electrice în dizolvanţi nepolari (Albert şi Phillips, 1956).

Tautomeria amino-piridinelor. Aplicarea unor metode fizice analoage, în special a spectroscopiei în infraroşu (Angyal, 1952) la amino-piridine a dus dimpotrivă la concluzia că acestea au în soluţie formulele unor amine primare (şi deci conţin inele piridinice adevărate).

Comportarea diferită a sărurilor de diazoniu obţinute (în soluţie puternic acidă) din 2- şi 4-aminopiridine, faţă de sarea de diazoniu preparată din 3-aminopiridină, se explică prin contribuţia, în cazul primelor două, a unor structuri limită sărace în electroni, în poziţiile 2 şi 4, deci mai sensibile faţă de atacul nucleofil al apei, în aceste poziţii:

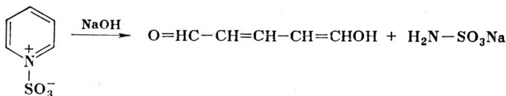


Deschiderea ciclului piridinic. Inelul piridinic este stabil faţă de acţiunea hidrolitică a acizilor şi bazelor. Sărurile cuaternare de piridiniu suferă însă uşor o deschidere de ciclu, sub acţiunea bazelor. Reacţia aceasta a fost observată întîi la sarea cuaternară obţinută din piridină şi 2,4-dinitro-clorbenzen (Th. Zincke; W. König, 1904). Vom formula aici reacţia analoagă a piridinei cu bromcian (J. von Braun, 1905):



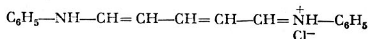
Aldehidă glutaconică

O reacţie similară porneşte de la aductul piridinei cu trioxid de sulf (P. Baumgarten, 1926):



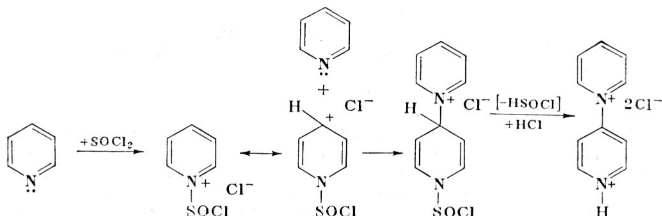
Aductul piridină-SO_3, un compus cu structură betainică, se obţine din componente, într-un solvent inert (CH_2Cl_2), la rece şi este folosit ca agent de sulfonare blînd.

Aldehida glutaconică este o combinaţie nestabilă, care se poate obţine numai în soluţie. Cu amoniac regenerează piridina; cu anilină formează un dianil cristalizat stabil:



Combinația aceasta roșie-violetă este un reprezentant simplu al coloranților polimetinici, interesanți prin faptul că sistemul polienic cromofor este alifatic. Cu N-metilanilină dă un compus, $C_6H_5N(CH_3)-(CH=CH)_2CHO$ izolabil, care a fost folosit în diferite sinteze (v. de ex. p. 837).

Reacția de deschidere a ciclului servește și pentru sinteze în seria piridinei. Astfel, din piridină și clorură de tionil se obține *clorhidratul clorurii de* N-*piridil-piridiniu* (E. Koenigs, 1931):

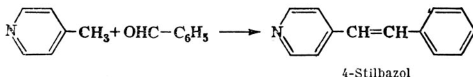


Prin încălzirea acestui compus la 150° cu amoniac, în soluție apoasă, se obține 4-amino-piridină (datorită deschiderii ciclului piridinic superior); cu pentaclorură de fosfor se formează 4-clorpiridină, iar cu alcooli, 4-alcoxi-piridine.

Reacțiile alchil-piridinelor. 2- și 4-Alchil-piridinele se condensează cu aldehide și cetone, după schema aldolică sau crotonică. Astfel, 2-picolina dă prin încălzire cu o soluție de formaldehidă *piridil-etanol*:



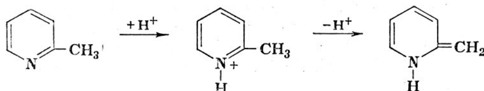
Atît 2-picolina cît și 4-picolina se condensează cu benzaldehidă, în prezența anhidridei acetice, și dau 2- respectiv 4-stilbazol:



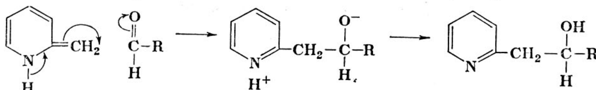
4-Stilbazol

Aldehidele pot fi înlocuite în această reacție prin cetone. Astfel, 2-picolina se condensează cu acetona, prin încălzire cu clorură de zinc la 260°. Omologii piridinei avînd catene laterale mai lungi decît CH_3 în pozițiile 2 sau 4 se condensează în mod similar, la grupa CH_2 vecină cu nucleul. Grupele CH_2 sau CH_3 din pozițiile 2 și 4 se bucură deci de o reactivitate deosebită. Catenele laterale din poziția 3 nu reacționează astfel.

Mecanismul acestor reacţii de condensare, în cataliză acidă, se bazează pe adiţia unui proton la azot şi eliminarea unui proton de la catena laterală:

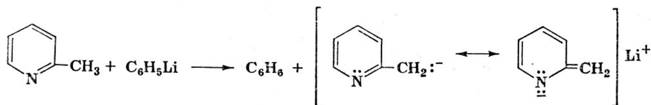


Se formează astfel un intermediar nesaturat, o *piridon-metidă*, cu caracter de enol, care se condensează cu compusul carbonilic la fel ca enolii aldehidelor (vol. I):

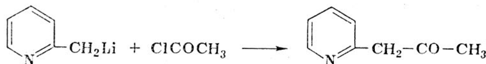


Piridon-metidele de tipul formulat mai sus nu au putut fi izolate pînă în prezent. Se cunosc însă derivaţii lor metilaţi la azot.

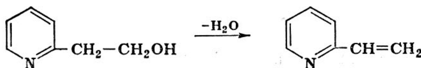
Marea reactivitate a atomilor de hidrogen din catenele laterale α şi γ ale piridinei se manifestă şi în alt mod. Cu baze tari, cum sînt amidura de sodiu sau fenil-litiul, 2- şi 4-picolinele dau compuşi metalici, care conţin un anion stabilizat prin conjugare:



Compusul organo-litic obţinut din 2-picolină şi fenil-litiu, în soluţie eterică, reacţionează cu cloruri acide sau cu anhidride şi dă cetone:



2-*Vinilpiridina* se obţine prin deshidratarea piridil-etanolului descris mai sus:



Vinilpiridina se aseamănă cu stirenul în ce priveşte polimerizarea macromoleculară şi copolimerizarea cu butadienă şi cu acrilonitril. Remarcabile sînt reacţiile de adiţie ale reactanţilor nucleofili, ca de ex. etanolul (în prezenţa etoxidului de sodiu), aminele secundare, acidul cianhidric, esterul malonic sodat etc. (Doering, 1947), care, după cum se ştie, nu se adiţionează la olefine obişnuite ca stirenul:



$$C_5H_4N{-}CH{=}CH_2 + HOC_2H_5 \longrightarrow C_5H_4N{-}CH_2{-}CH_2{-}O{-}C_2H_5$$

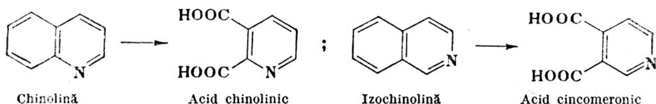
Acizi din grupa piridinei. Acizii piridin-carboxilici se obțin prin oxidarea cu permanganat a catenelor laterale ale derivaților piridinici. Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei cu grupele carboxil în pozițiile 2, 3 și 4 (v. tabela 29) se obțin cel mai ușor prin oxidarea celor trei picoline. Mulți produși naturali conțin catene laterale hidrocarbonate și în consecință dau prin oxidare acizi ai piridinei. Astfel prin oxidarea alcaloidului nicotina se obține *acidul nicotinic.*

Tabela 29

Principalii acizi din seria piridinei

Numele obișnuit	Poziția grupelor COOH	p.t.	Obținut din:
Acid picolinic	2	135°	α-picolină
Acid nicotinic	3	232	β-picolină, nicotină
Acid izonicotinic	4	317	γ-picolină, acid cincomeronic
Acid chinolinic	2,3	cca. 175	chinolină
Acid cincomeronic	3,4	258	izochinolină, chinină, cinconină
Acid lutidinic	2,4	250	2,4-lutidină
Acid berberonic	2,4,5	243	berberină
Acid α-carboxi-cincomeronic	2,3,4	250	chinină, cinconină

Prin oxidarea chinolinei se obține acidul 2,3-piridin-dicarboxilic (*acidul chinolinic*); prin oxidarea izochinolinei se obține, în mod asemănător, acidul 3,4-piridin-dicarboxilic (*acidul cincomeronic*). După cum se vede, nucleul benzenic se oxidează mai ușor decît nucleul piridinic:



Acizii piridinei sînt substanțe cristalizate. Acidul picolinic este extrem de ușor solubil în apă, acidul izonicotinic însă mult mai puțin solubil. Acizii monocarboxilici ai piridinei sînt acizi slabi, după cum se vede din următoarele constante de aciditate:

	Acid picolinic (α)	Acid nicotinic (β)	Acid izonicotinic (γ)
$K_a =$	$3 \cdot 10^{-6}$	$14 \cdot 10^{-6}$	$11 \cdot 10^{-6}$

O reacţie caracteristică a acizilor piridinei este decarboxilarea; ea decurge deosebit de uşor la acidul picolinic (circa 180°), mai greu la acidul izonicotinic şi normal (adică aproximativ la fel ca la acidul benzoic) la acidul nicotinic. După cum se vede, cel mai uşor se decarboxilează acidul în care grupa carboxil este legată la carbonul cu densitatea de electroni cea mai scăzută.

Potrivit celor de mai sus, prin încălzirea acidului chinolinic se elimină carboxilul din poziţia α şi se obţine acidul nicotinic; prin decarboxilarea acidului cincomeronic se formează un amestec de acid nicotinic şi acid izonicotinic.

Acizii din seria piridinei formează esteri, cloruri acide şi amide, în mod normal. Amidele pot fi transformate în amine, prin degradare Hofmann, şi în nitrili, prin deshidratare. Acizii piridinei cu carboxilii în poziţia α formează cu ionii feroşi şi cuprici săruri complexe (chelatice) colorate, prin participarea azotului nuclear şi a oxigenului carboxilic. Acidul chinolinic şi acidul cincomeronic formează anhidride interne.

Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei pot fi transformaţi, cu randament bun, în *aldehidele piridinei*, pe următoarea cale (R = 1-, 2- sau 3-piridil) (Mihailovic, 1952):



$$R{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{LiAlH_4} R{-}CH_2OH \xrightarrow{Pb(OOCCH_3)_4} R{-}CHO$$

Acidul nicotinic, acidul piridin-3-carboxilic, a dobîndit o mare importanţă în urma descoperirii (Elvehjem 1937) că amida sa este *vitamina antipelagroasă* (niacină, factor PP). Amida acidului nicotinic este o componentă a codehidrazelor I şi II (DPN şi TPN) şi serveşte organismului animal pentru sinteza moleculelor acestor coenzime (v. p. 757). Acidul nicotinic se utilizează ca medicament şi se fabrică, în acest scop, prin oxidarea 3-picolinei, metiletilpiridinei, nicotinei şi chinolinei.

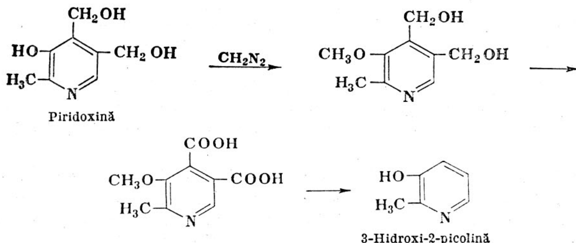
Trigonelina, N-metilbetaina acidului nicotinic, este mult răspîndită în vegetale, de ex. în mazăre, în sămînţa de cînepă, în unele specii de cafea şi în *Trigonella foenum graecum*. Se obţine şi sintetic, din acid nicotinic şi iodură de metil, în prezenţa oxidului de argint.

Acidul izonicotinic a dobîndit importanţă practică datorită *hidrazidei* sale, un compus cu acţiune bacteriostatică puternică faţă de bacilul tuberculozei. Acidul izonicotinic se prepară prin oxidarea 4-picolinei cu permanganat; hidrazida se obţine prin tratarea esterului metilic sau etilic, cu hidrat de hidrazină.

Piridoxina (vitamina B_6) şi produşi naturali înrudiţi. Din amestecul de vitamine B, ce se extrage cu apă din tărîţa orezului, a fost izolată (Ohdake, 1932) o substanţă, cu formula brută $C_8H_{11}O_3N{\cdot}HCl$, care vindecă o avitaminoză a şobolanului (acrodynie). Substanţa aceasta a fost numită *vitamină B_6*, *adermină* sau *piridoxină*.

Structura piridoxinei a fost stabilită (J.R. Stevens, 1938; R. Kuhn, 1938) prin eterificare, oxidare, decarboxilare şi hidroliza grupei eterice. Se obţine astfel 3-hidroxi-2-picolina. Cele două grupe CH_2OH sînt vicinale, căci acidul dicarboxilic obţinut prin oxidarea lor dă prin condensare cu

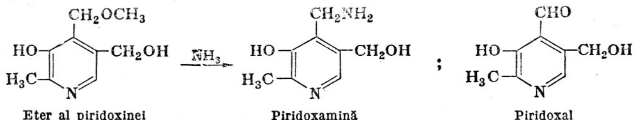
resorcină și $ZnCl_2$ un colorant de tipul fluoresceinei. Piridoxina este deci 2-metil-3-hidroxi-4,5-di-(hidroximetil)-piridina:



Piridoxină

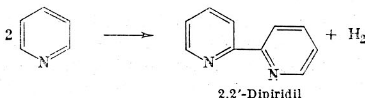
Piridoxina a fost obținută prin mai multe sinteze (S.A. Harris și K. Folkers, 1939).

S-au găsit mai tîrziu, în materiale naturale bogate în vitamină B, alte două substanțe înrudite cu piridoxina, o amină, *piridoxamina* și o aldehidă, *piridoxalul*, care sînt factori de creștere mai puternici pentru bacteriile lactice decît piridoxina. Piridoxamina se obține sintetic din diacetatul piridoxinei sau mai bine din eterul monometilic al piridoxinei, prin încălzire cu amoniac. Piridoxalul se formează din piridoxină, prin oxidare cu permanganat.



Perechea piridoxamină-piridoxal, sub formă de fosfați, joacă rolul de *cotransaminază*, în reacția de sinteză și degradare a amino-acizilor prin transaminare, după cum s-a arătat înainte (p. 382). *Codecarboxilaza*, coenzima reacției de decarboxilare a tirosinei, lisinei, argininei, ornitinei și altor amino-acizi este fosfatul piridoxalului la grupa CH_2OH. Ea a fost obținută sintetic prin introducerea grupei $-PO_3H_2$ în piridoxal, cu acid adenosin-trifosforic și chiar cu oxiclorură de fosfor.

Dipiridili. Toți cei șase dipiridili posibili sînt cunoscuți. 2,2′-Dipiridilul se obține, ca produs principal, alături de 2,3′-, 2,4′-, 3,4′- și urme de 3,3′-dipiridili, prin încălzirea piridinei cu clorură ferică, la 300—350°:

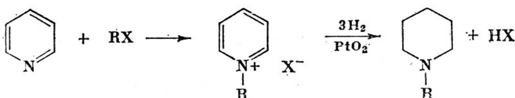


2,2′-Dipiridil

2,2'-Dipiridilul se mai poate prepara prin încălzirea 2-brompiridinei cu pulbere de cupru. Metoda aceasta (după Ullmann, v. vol. I) se aplică şi la prepararea altor dipiridili, precum şi a tripiridilului (din 2-brompiridină şi 2,6-dibrompiridină). 2,2'-Dipiridilul formează complecşi coloraţi cu unele metale.

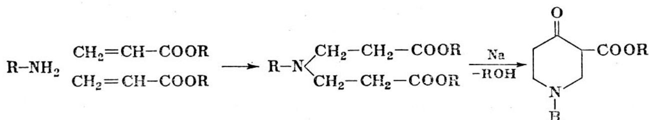
Derivaţi hidrogenaţi ai piridinei. *Dihidro-derivaţi ai piridinei* se formează ca intermediari în unele sinteze ale nucleului piridinic (v. p. 682), iar *tetrahidro-derivaţii piridinei*, numiţi *piperideine*, se obţin în mici cantităţi prin hidrogenarea parţială cu sodiu şi alcool a piridinei sau a derivaţilor ei. Un derivat al tetrahidropiridinei este şi alcaloidul arecolina (v. acolo). Mult mai importantă este hexahidropiridina sau *piperidina*. Nucleul piperidinei se întîlneşte în piperină şi în alţi alcaloizi (cum sînt aceia din cucută, lobelia şi rodiu), iar un nucleu piperidinic condensat apare în alcaloizii din coca, solanacee şi chiar în morfină, după cum se va arăta cu ocazia descrierii acestor substanţe.

Metode de preparare. Piperidina se obţine prin reducerea piridinei cu sodiu şi alcool, cu staniu şi acid clorhidric şi, cel mai bine, catalitic cu nichel. Metoda se poate aplica omologilor şi unor derivaţi ai piridinei, cum sînt acizii carboxilici ai piridinei. Prin hidrogenarea sărurilor cuaternare ale piridinei se obţin N-alchil-piperidine:



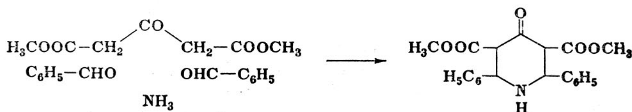
Inelul piperidinic poate fi sintetizat prin reacţii de închidere de ciclu, de ex. din 1,5-dihalogeno-pentan şi amoniac sau din 1,5-diamine alifatice sau din 1,5-halogeno-amine, prin alchilare intramoleculară.

Cetone ale piperidinei (piperidone) se obţin printr-o sinteză studiată în mai multe variante ($R = C_2H_5$):

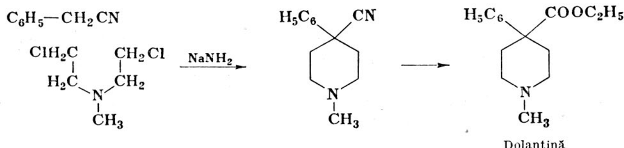


În locul esterului acrilic se poate utiliza acrilonitrilul, obţinîndu-se nitrilul piperidonei.

Remarcabil de uşor decurge închiderea ciclului piperidinic, prin condensarea esterului acidului aceton-dicarboxilic cu o aldehidă şi amoniac (sau o amină primară) (Petrenko-Kritşenko, 1906):



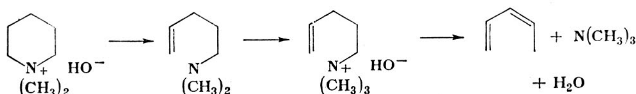
Prin condensarea diferitelor azotiperite („gaz muştar azotat"; v. şi p. 149) cu compuşi posedînd CH_2-activ, cum este esterul malonic, se obţin piperidine cu carboxili în poziţia 4 (reacţie analoagă cu sinteza Perkin a cicloalcanilor, vol. I). Cianura de benzil sodată reacţionează la fel:



Pe calea aceasta se obţine medicamentul *dolantină*, un analgesic cu efect asemănător morfinei.

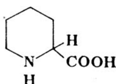
Proprietăţi şi reacţii. Piperidina este un lichid cu miros puternic amoniacal (p. f. 106°). Cu apa se amestecă în orice proporţie şi este o bază mai tare decît alte amine secundare (v. vol. I). Caracterul chimic al piperidinei este acela al unei amine secundare alifatice: cu acidul azotos dă o nitrozamină; ea poate fi alchilată şi acilată la azot.

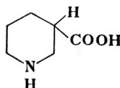
Prin metilare totală şi degradare Hofmann, piperidina trece în *piperilenă* (1,3-pentadienă) şi nu în 1,4-pentadienă, cum ar fi de aşteptat:

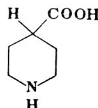


Alte reacţii de deschidere a inelului piperidinic sînt de asemenea interesante pentru sinteze. Astfel, prin tratarea N-benzoilpiperidinei cu pentaclorură de fosfor se obţine 1,5-diclorpentan, iar cu pentabromură, 1,5-dibrompentan, după cum s-a formulat în alt loc (vol. I). Metoda este utilizată pentru prepararea acestor dihalogeno-derivaţi.

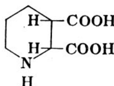
Dintre cei trei acizi monocarboxilici ai piperidinei, primii doi au cîte un atom asimetric şi deci pot apărea în forme (+) (—); acidul 4-piperidin-carboxilic (acid izonipecotinic) are însă plan de simetrie şi deci nu prezintă activitate optică:

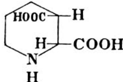

Acid pipecolinic

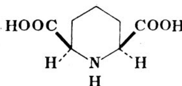

Acid nipecotinic

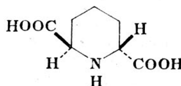

Acid izonipecotinic

Acizii 2,3-piperidin-dicarboxilici au cîte doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, aşa că pot exista patru enantiomeri şi doi racemici corespunzînd unul formei *cis*, iar celălalt formei *trans*:









Aceeaşi situaţie se întîlneşte şi la acizii 3,4-piperidin-dicarboxilici. La acidul 2,6-piperidin-dicarboxilic, cei doi atomi asimetrici au însă structură identică; în consecinţă numai forma *trans* este scindabilă în enantiomeri, întocmai ca la acizii ciclohexan-1,3-dicarboxilici (vol. I).

5. GRUPA CHINOLINEI

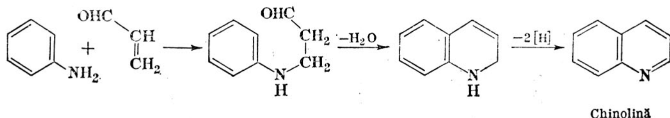
2,3-Benzopiridina sau *chinolina* a fost identificată întîi în gudroanele cărbunilor de pămînt (Runge, 1834). A mai fost obţinută apoi prin distilarea cinconinei, un alcaloid vegetal, cu hidroxid de potasiu (Gerhardt, 1842). În gudroane se găsesc şi omologii metilaţi ai chinolinei. Aceştia au fost de asemenea identificaţi, în cantităţi foarte mici, în unele petroluri cracate. Din punct de vedere practic au importanţă numai metodele sintetice pentru obţinerea chinolinei şi a derivaţilor ei.


Chinolină

O clasă de alcaloizi, printre care se numără şi chinina, conţine nuclee chinolinice. De asemenea sînt derivaţi ai chinolinei importante medicamente antimalarice sintetice.

Metode de sinteză ale nucleului chinolinic. 1. *Sinteza Skraup* (1880). Se obţine chinolină prin încălzirea anilinei cu glicerină şi acid sulfuric concentrat, în prezenţa unui agent oxidant slab, cum este nitrobenzenul sau acidul arsenic. Reacţia este violentă, dar poate fi moderată prin adăugare de sulfat feros. Prin atacul nucleofil al anilinei la acroleina formată din glicerină (vol. I),

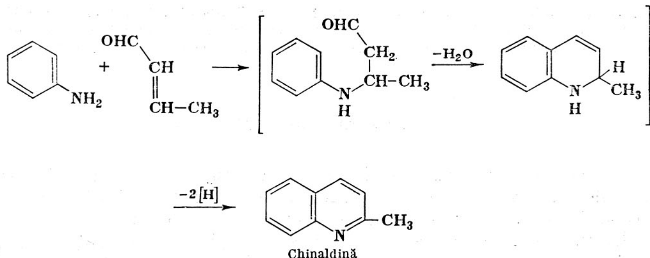
rezultă un produs de adiţie care se ciclizează prin eliminare de apă. Ar fi de aşteptat să se obţină o dihidrochinolină; în locul ei se formează, prin dehidrogenare sub influenţa agentului oxidant, chinolină:



Chinolină

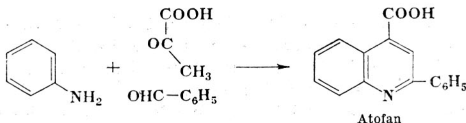
Sinteza Skraup este aplicabilă la cele mai variate amine aromatice.

2. *Sinteza Doebner-Miller* (1881). Prin condensarea unei amine aromatice cu două molecule dintr-o aldehidă alifatică, în prezenţa acidului clorhidric (cel mai bine cu un adaos de clorură de zinc), se obţin omologi alchilaţi ai chinolinei. Cele două molecule de aldehidă suferă întîi o condensare crotonică; în cazul acetaldehidei ia naştere întîi crotonaldehida, care se condensează apoi cu anilina dînd o alchil-dihidrochinolină. Aceasta nu poate fi izolată din cauza nestabilităţii sale şi se transformă într-o alchil-chinolină, în cazul de faţă în 2-metilchinolină *(chinaldină)*:



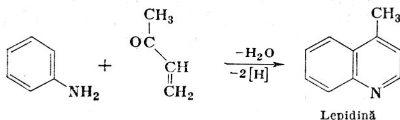
Chinaldină

După cum se vede, sinteza Doebner-Miller este o generalizare a sintezei Skraup. Se pot folosi, în această reacţie, omologi ai acetaldehidei, amestecuri de aldehide (de ex. acetaldehidă cu benzaldehidă) şi amestecuri de aldehide cu cetone. Din anilină, acid piruvic şi benzaldehidă se obţine, pe această cale, acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic *(atofanul)*, un medicament folosit contra gutei:

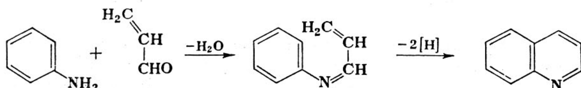


Atofan

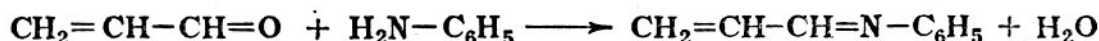
În locul aldehidelor simple sau al amestecurilor de aldehide și cetone, este preferabil să se utilizeze aldehidele nesaturate (crotonaldehidă, aldehidă cinamică etc.) sau cetonele nesaturate (de ex. metil-vinil-cetona), rezultate din condensarea lor. Din metil-vinil-cetonă și anilină se obține 4-metil-chinolina *(lepidina)*:

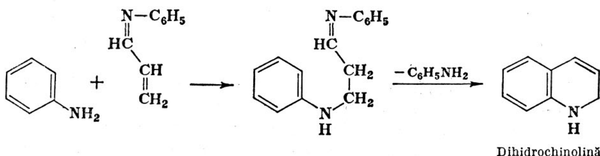


Mecanismul sintezelor Skraup și Doebner-Miller. S-a crezut întîi că o aldehidă, cum este acroleina, și o amină aromatică se vor combina dînd o bază Schiff, care apoi se ciclizează:



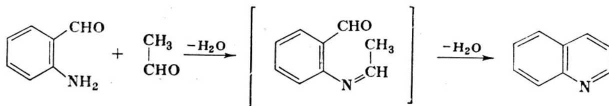
Mecanismul acesta este însă greșit, căci condensarea anilinei cu crotonaldehidă duce la chinaldină și nu la lepidină. Se formează totuși baze Schiff, în prima etapă a reacției; acestea reacționează mai departe eliminînd anilină (și nu apă) și dînd dihidrochinoline:



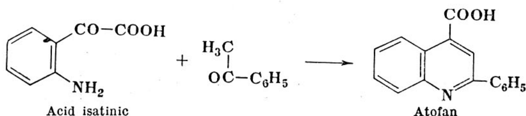


Se pune întrebarea ce devin cei doi atomi de hidrogen eliminați de dihidrochinolina intermediară în varianta Doebner-Miller, în care nu se utilizează un oxidant. S-a putut dovedi că hidrogenul eliminat reduce bazele Schiff, formate în cursul reacției, pînă la amine secundare. Astfel, în reacția anilinei cu acetaldehidă s-au găsit ca produși secundari N-etilanilină și N-butilanilină, care provin din bazele Schiff ale acetaldehidei și crotonaldehidei (Mills, 1922). În condițiile normale ale reacției Doebner-Miller nu se formează derivați ai tetrahidrochinolinei.

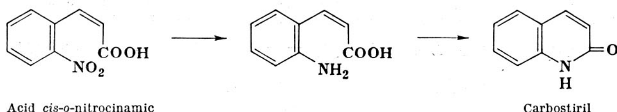
3. *Sinteza Friedländer* (1882). *o*-Aminobenzaldehida se condensează cu acetaldehida, în prezența hidroxidului de sodiu, și dă chinolină:



Reacția este aplicabilă tuturor aldehidelor sau cetonelor posedînd o grupă $—CH_2—CO—$. Întrebuințării ei mai largi i se opune dificultatea obținerii și nestabilitatea *o*-aminobenzaldehidei. Această aldehidă poate fi înlocuită prin acidul isatinic, ușor accesibil prin hidroliza isatinei (p. 622). Acidul isatinic conține o grupă cetonică reactivă; prin condensarea sa cu aldehide sau cetone se formează derivați ai acidului chinolin-4-carboxilic, cum este atofanul menționat și mai sus (Pfitzinger, 1886):

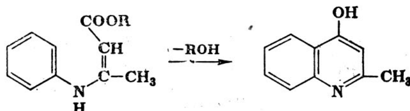


4. *Sinteze ale unor hidroxi-chinoline. a. 2-Hidroxichinolina* sau mai corect *2-chinolona*, numită și *carbostiril*, se formează prin reducerea acidului *o*-nitrocinamic (obținut din acid cinamic prin nitrare) cu sulfură de sodiu sau cu hidroxid feros (Chiozza, 1852):

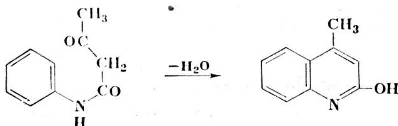


Acidul *o*-nitrocinamic obișnuit *(trans)* trece prin reducere într-un acid *o*-aminocinamic (de asemenea *trans*) care nu se ciclizează decît cu greu, prin fierbere îndelungată cu acid clorhidric (adică în condiții în care se adiționează reversibil apa la dubla legătură). În schimb, acidul *cis-o*-nitrocinamic (vol. I) trece prin reducere direct în lactama acidului *cis-o*-aminocinamic sau *carbostirilul*, fără să se poată izola amino-acidul liber.

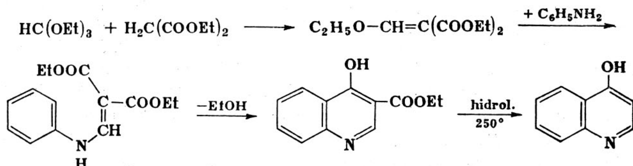
b. Esterul acetilacetic și anilina se pot combina în două moduri diferite, după condițiile de reacție alese, dînd fie ester β-anilinocrotonic (comparați cu esterul β-aminocrotonic, p. 78), fie anilida acidului acetilacetic. Ambii acești compuși se ciclizează, primul prin încălzire la 250°, într-un mediu inert (ulei mineral) (Conrad și Limpach, 1887):



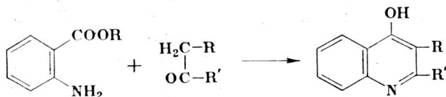
Anilida esterului acetilacetic se transformă într-un derivat al 2-hidroxichinolinei, prin încălzire cu acid sulfuric concentrat, la 100° (Knorr, 1888):



O variantă a acestei reacţii a fost aplicată (cu aniline substituite, de ex. cu *m*-cloranilină) pentru prepararea de medicamente antimalarice. Se porneşte de la esterul etoximetilen-malonic, care se obţine din ester malonic şi ortoformiat de etil; ciclizarea se efectuează prin încălzire în dizolvanţi inerţi:



c. Acidul antranilic sau esterii săi se condensează cu aldehide sau cetone, la încălzire, dînd 4-hidroxichinoline substituite (von Niementowski, 1894):



Proprietăţi şi reacţii. *Chinolina* (p. t. —22°; p. f. 238°) este un lichid cu miros caracteristic, nemiscibil cu apa şi puţin mai dens decît aceasta. Cu lichidele organice se amestecă în orice proporţie. În stare pură se păstrează incoloră multă vreme; impură, se colorează galben, apoi brun.

În ce priveşte proprietăţile ei chimice, chinolina se aseamănă, în general, cu piridina, dar în unele reacţii se comportă ca naftalina. Este o bază mai slabă decît piridina, dar formează cu acizii tari săruri, cum este de ex. un dicromat, $[C_9H_7N]_2H_2Cr_2O_7$, p. t. 165°, greu solubil, un cloroplatinat, $[C_9H_7N]_2H_2PtCl_6 \cdot 2H_2O$, p. t. 218° şi un picrat, p.t. 203°.

Substituţia electrofilă are loc de preferinţă în inelul benzenic, orientarea fiind aceeaşi ca în naftalină. Astfel, prin nitrare (în acid sulfuric la 0°) se obţin 5- şi 8-nitrochinoline; prin sulfonare la 220° se formează, ca produs principal, acidul 8-chinolin-sulfonic, care la 300° se izomerizează în acid 6-chinolin-sulfonic.

Nucleul piridinic al chinolinei este mai rezistent la oxidare decît cel benzenic; cu permanganat acesta din urmă se rupe, în proporție mare, obținîndu-se acidul 2,3-piridin-dicarboxilic *(acidul chinolinic)*. Reacția aceasta dovedește că cele două inele ale chinolinei sînt unite în pozițiile 2,3 ale piridinei.

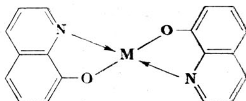
Cu agenți nucleofili, ca $NaNH_2$, RMgX, RLi sau KOH (la 250°), substituția are loc, ca și la piridină, în poziția 2.

2-*Clor-* și 2-*bromchinolina* se obțin prin tratarea hidroxi-derivaților corespunzători cu PCl_5 sau PBr_5, precum și din amino-chinolinele respective, prin tratare cu azotit de sodiu în acid clorhidric concentrat. Atomii de halogen, în acești compuși, sînt extrem de reactivi, putînd fi ușor înlocuiți cu OH, NHR etc. 3-Clorchinolina și 3-bromchinolina se pot prepara prin halogenarea directă a chinolinei cu halogenuri de sulf.

2-*Aminochinolina* (p. t. 129°) se obține din chinolină și amidură de sodiu (v. și p. 686), din 2-clorchinolină și amoniac la 200° și din nitrilul acidului *o*-aminocinamic, prin ciclizare cu etoxid de sodiu. La încălzire cu alcalii concentrate, 2-aminochinolina trece prin hidroliză în carbostiril. 3- și 4-*Aminochinolinele* se obțin din amidele acizilor respectivi, prin degradare Hofmann. Aminochinolinele se diazotează în mod obișnuit, cu excepția 2- și 4-aminochinolinelor, care arată aceeași anomalie ca 2- și 4-aminopiridinele.

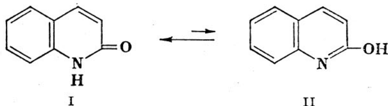
Hidroxi-chinolinele cu grupe OH în pozițiile 2 și 4 ale inelului piridinic prezintă o tautomerie similară cu a piridonelor (p. 688); cele cu grupa OH în inelul benzenic au caracter fenolic. Acestea din urmă se pot obține din nitro-derivați, prin reducere și diazotare.

8-*Hidroxichinolina* se obține prin topirea alcalină a acidului 8-chinolinsulfonic sau din *o*-aminofenol prin sinteză Skraup. 8-Hidroxichinolina formează cristale cu p. t. 75° și p.f. 266°. 8-Hidroxichinolina numită și *oxină* este un important reactiv organic utilizat în analiza anorganică, pentru recunoașterea și separarea în special a aluminiului, magneziului și zincului, cu care formează precipitate insolubile. Metalul înlocuiește atomul de hidrogen fenolic și este legat coordinativ de azot (complecși chelatici). Compoziția complecșilor cu metale cu număr de coordinație 4 este $(C_9H_6ON)_2M$, iar a celor cu număr de coordinație 6 este $(C_9H_6ON)_3M$.

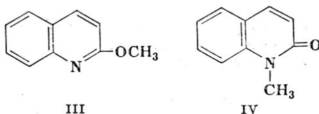


2-*Chinolona (carbostirilul)* se obține din acidul *o*-nitrocinamic, în modul indicat mai sus, din 2-clor- sau 2-aminochinolină prin hidroliză sau din chinolină prin încălzire cu hidroxid de potasiu sau de bariu (Cicibabin). Carbo-

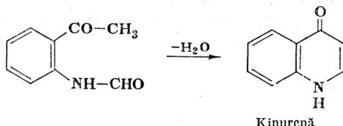
stirilul este un compus solid (p. t. 200°) stabil, ce sublimă fără descompunere. Are caracter amfoter şi prezintă tautomerie:



Prin tratare cu diazometan, carbostirilul este transformat într-un O-metil-eter (III), derivînd de la forma tautomeră II, iar prin acţiunea iodurii de metil, într-un N-metil-derivat (IV). Prin compararea spectrului de absorbţie al carbostirilului cu al celor doi metil-derivaţi s-a ajuns la concluzia că, în stare lichidă, în soluţie, carbostirilul are formula 2-chinolonei (I).



4-*Chinolona*, numită şi *kinurenă*, se obţine din acidul 4-hidroxichinolin-2-carboxilic, numit acid kinurenic (v. p. 395), prin decarboxilare. De asemenea se formează prin ciclizarea *o*-formilamino-acetofenonei cu alcalii:

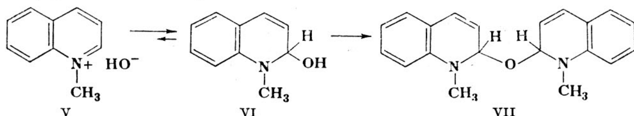


Kinurenă

Kinurena este o substanţă cristalizată (p. t. 201°) puţin solubilă în dizolvanţii organici şi în apă, din care cristalizează ca trihidrat. Este redusă la chinolină prin distilare cu pulbere de zinc şi trece prin metilare, după condiţii, fie într-un O-metil- fie într-un N-metil-derivat.

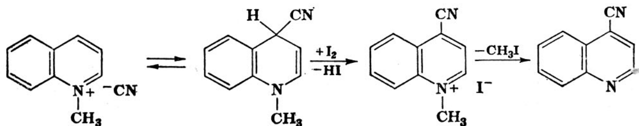
Derivaţi alchilaţi şi acilaţi, cuaternari, ai chinolinei. Chinolina se combină uşor cu halogenuri sau sulfaţi de alchil dînd *săruri de* N-*alchil-chinoliniu*, de ex. *iodura de* N-*metilchinoliniu*, $C_9H_7NCH_3I$ ($+H_2O$, p. t. 72°; anhidră, p. t. 133°). Cu oxid de argint se formează probabil baza cuaternară V, nestabilă, neizolabilă, asemănătoare cu bazele analoage din seria piridinei, trecînd ca şi acestea prin oxidare cu fericianură în N-metil-2-chinolonă (IV) (Decker, 1903). Aceasta dovedeşte prezenţa, în soluţie, a unei hidroxi-chinoline (pseudobază, VI) în echilibru cu V căci, după cum a arătat Hantzsch (1899), soluţia puternic bazică, obţinută din iodura de N-metil-

chinoliniu și Ag_2O, își pierde curînd bazicitatea (conductibilitatea electrică scade) și totodată se depune eterul VII insolubil:



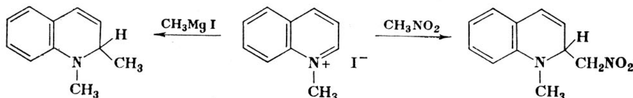
Formarea acestui eter dovedește că grupa hidroxil a pseudobazei se bucură de o reactivitate excepțională; în prezență de etanol se obține, în locul eterului VII, un eter etilic, iar în prezență de anilină o fenil-amină etc. Echilibrul formulat mai sus este mai deplasat spre pseudobaza VI, decît în seria piridinei.

Nu numai ionul hidroxil, dar și alți reactanți nucleofili reacționează cu ionii cuaternari de chinoliniu, legîndu-se covalent de ei. Astfel cu ionul de cianură se obține un nitril cu grupa CN legată în poziția 4, ceea ce s-a dovedit prin oxidare cu iod și descompunere prin distilare uscată:

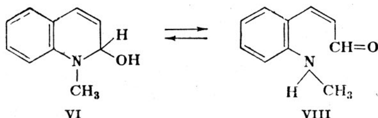


Nitrilul astfel obținut dă prin hidroliză acid cinconinic.

Iodura de N-metilchinoliniu reacționează după aceeași schemă cu iodura de metil-magneziu (care se comportă ca o donoare de ioni CH_3^-), de asemenea cu nitrometanul, în soluție alcalină (conținînd ioni $^-CH_2NO_2$):

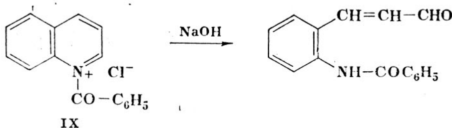


Reactivitatea mare a grupei hidroxil în pseudobaze de tipul VI se datorește unei tautomerii de inel-catenă:

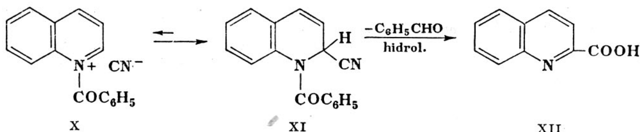


Grupa CHO liberă din VIII reacționează probabil în modul obișnuit cu etanol sau cu pseudobaza VI, dînd semiacetali, care regenerează prin eliminare de apă nucleul chinolinic, dînd eterii menționați mai sus. La fel se explică și reacțiile cu anilina, hidroxilamina și fenilhidrazina.

Reacția VI → VIII prezintă analogie cu reacțiile de deschidere de ciclu din seria piridinei. O deschidere de ciclu de acest fel se poate realiza tratînd cu hidroxid de sodiu compusul cuaternar obținut din chinolină și clorură de benzoil:

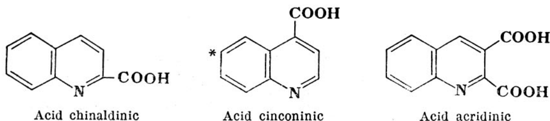


Compușii acilați cuaternari ai chinolinei, cum este IX, se combină cu reactanții nucleofili, de exemplu cu ionul cian; compusul ionizat ipotetic X se transformă imediat în XI, legîndu-se covalent în poziția 2 (și nu în 4 ca în cazul sărurilor de N-metilchinoliniu); „pseudo-sarea" XI obținută, tratată cu acid clorhidric concentrat, elimină printr-o curioasă reacție benzaldehidă și este totodată hidrolizată la acid chinaldinic (XII):



Acizi din grupa chinolinei. *Acidul chinaldinic*, acid chinolin-2-carboxilic (+2 H_2O, p. t. 156°, cu desc.) se obține prin oxidarea cu acid cromic a chinaldinei (sau mai bine a produsului ei de condensare cu formaldehidă mai ușor oxidabil). Ca și acizii piridin-2-carboxilici, dă un complex roșu cu sulfat feros.

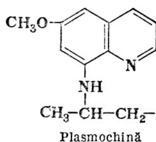
Acidul cinconinic, acidul chinolin-4-carboxilic, p. t. 254°, obținut întîi prin oxidarea alcaloidului *cinconina* cu permanganat sau cu acid azotic, se prepară mai ușor printr-o sinteză Pfitzinger, din acid isatinic și acetaldehidă. Prin oxidarea alcaloidului *chinina* se obține *acidul chininic*, un derivat metoxilat al acidului cinconinic, cu grupa CH_3O în poziția 6 (*).



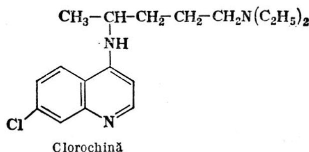
Acid chinaldinic Acid cinconinic Acid acridinic

Acizii din grupa chinolinei cu grupe carboxil în pozițiile 2 și 4 se decarboxilează la încălzire mult mai ușor decît izomerii lor cu grupe carboxil în alte poziții (la fel ca acizii piridinei). Astfel, prin decarboxilarea *acidului chinolin-2,3-dicarboxilic*, numit și *acid acridinic*, obținut prin oxidarea acridinei, se formează *acidul chinolin-3-carboxilic*. Se elimină cel mai ușor carboxilul din poziția cea mai săracă în electroni a nucleului.

Medicamente antimalarice. Două dintre cele mai importante medicamente antimalarice conțin un nucleu chinolinic; unul derivă de la 8-aminochinolină, celălalt de la 4-aminochinolină; ambele conțin o catenă de cinci atomi de carbon și o grupă dietilaminică:



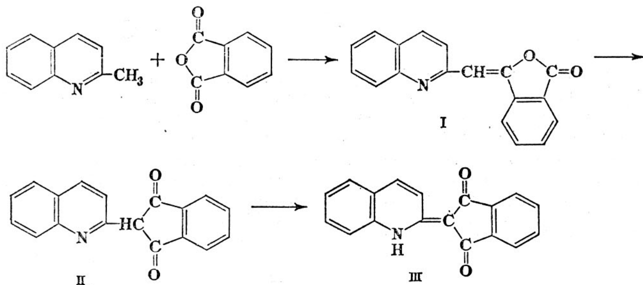
Plasmochină



Clorochină

Coloranți din grupa chinolinei. Grupele metil (și alte grupe alchil) din pozițiile 2 și 4 ale inelului chinolinic se bucură de o reactivitate deosebită, la fel ca în seria piridinei. Reacțiile acestor grupe sînt folosite în numeroase sinteze, printre care se numără sintezele unor coloranți.

Galbenul de chinolină se obține prin condensarea chinaldinei cu anhidridă ftalică (la 200°, în prezență de $ZnCl_2$). Se formează întîi o ftalidă (I) care, prin încălzire, se izomerizează dînd un derivat al indandionei (II). O combinație cu structura II ar trebui să fie incoloră; din faptul că este colorată, rezultă că are structura tautomeră III (conținînd cromoforii în aceeași succesiune ca indigoul):



Coloranți cianinici. Dezvoltarea acestei importante și vaste clase de coloranți este strîns legată de perfecționarea fotografiei. Emulsia fotografică de bromură de argint în gelatină este sensibilă, în regiunea vizibilă a spectrului, numai la lumina violetă și albastră. De aceea obiectele colorate roșu apar în fotografie negre, iar cele colorate albastru, albe. Vogel (1873) a observat că adăugarea anumitor coloranți sensibilizează emulsia fotografică pentru lungimi de undă mari, ceea ce face ca tonurile luminoase să apară în fotografie cu valori mai apropiate de acelea percepute de ochiul omenesc.

Unul dintre primii *sensibilizatori de culoare* folosiți a fost *albastrul de cianină* (descoperit de Williams, 1856; aplicat de Vogel, 1875; structura stabilită de König, 1906). Acest colorant sensibilizează placa fotografică pentru regiunea portocalie-roșie a spectrului (580—610 mμ). Cercetările ulterioare au condus la sinteza unui număr mare de coloranți, care nu prezintă defectele albastrului de cianină (nestabilitate și voalarea plăcii fotografice) și sensibilizează la lungimi de undă din ce în ce mai mari, ajungînd pînă în infraroșu. În modul acesta a devenit

posibilă fotografia la distanțe mari sau prin ceață. Cu excepția eritrosinei (v. acolo), care a fost utilizată cîtva timp pentru sensibilizarea filmelor fotografice așa-numite ortocromatice și isocromatice, toți ceilalți sensibilizatori de culoare utilizați sînt coloranți din clasa cianinelor. Acești coloranți au o rezistență scăzută la lumină și de aceea nu prezintă interes pentru vopsitoria textilă. Coloranții din clasa cianinelor au toate nuanțele posibile de la galben la violet.

Moleculele coloranților cianinici sînt compuse din două inele heterociclice, conținînd unul azot formal trivalent, celălalt azot tetracovalent. Cei doi atomi de azot se află la marginile unei catene polienice conjugate compusă dintr-un număr impar de atomi de carbon, astfel încît sarcina electrică este egal distribuită între cei doi atomi marginali (v. discuția la coloranții azometinici, p. 547).

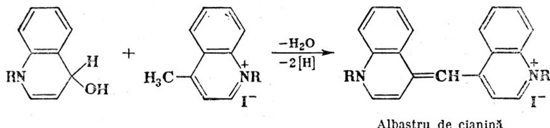
Coloranții vechi conțineau numai nuclee chinolinice; mai tîrziu s-au preparat coloranți cu alte nuclee heterociclice, după cum se arată mai departe. La baza clasificării stă numărul de grupe metin dintre cele două sisteme heterociclice și modul de legătură între nuclee. Se disting următoarele clase.

1. *Cianine: a. pseudocianine*; *b. izocianine* și *c. cianine*. Cele două nuclee chinolinice sînt unite printr-o grupă —CH= (monometincianine), în *a* în pozițiile 2,2'; în *b* în pozițiile 2,4'; în *c* în pozițiile 4,4'.

2. *Carbocianine: a. pinacianoli*; *b. dicianine* și *c. criptocianine*. Cele două nuclee sînt unite printr-o grupă —CH=CH—CH= (trimetincianine), deosebirile între *a*, *b* și *c* fiind aceleași ca la cianine.

3. *Policarbocianine: a. dicarbocianine* (numite și pentacarbocianine sau pentametincianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă polienică de cinci atomi; *b. tricarbocianine* (numite și heptacarbocianine sau heptametincianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă de șapte atomi etc.

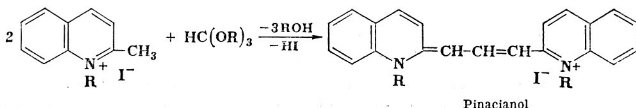
O sinteză tipică a unei cianine este aceea a *albastrului de cianină:* se tratează iodetilat de chinolină cu iodetilat de lepidină și hidroxid de sodiu; pseudobaza ce ia naștere din iodetilatul chinolinei se condensează probabil cu metilul activ al lepidinei, dînd un dihidroderivat al albastrului de cianină, care se dehidrogenează cu ajutorul oxigenului din aer (dar sînt și alte mecanisme posibile) ($R = C_2H_5$):



Albastru de cianină

Roșul-etil este o izocianină (legătură 2,4') obținută în același mod, dar cu chinaldină în loc de lepidină. *Pinaverdolul*, un derivat al roșului-etil, conține o grupă CH_3 în poziția 6 a unuia din nuclee, iar *pinacromul* conține două grupe C_2H_5O în pozițiile 6 și 6'.

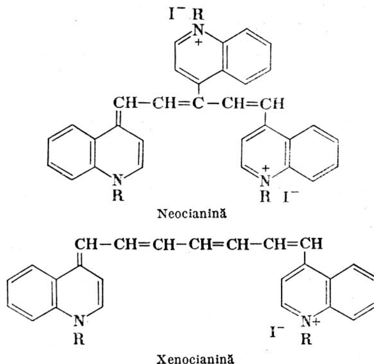
2,2'-*Carbocianina* sau *pinacianolul* se obține prin condensarea iodetilatului de chinaldină cu ortoformiat de etil:



Pinacianol

Pinacianolul (sensibilizare maximă la 625—710 mμ) servește la fabricarea filmelor pancromatice, de obicei amestecat cu pinaverdol și pinacrom.

4,4'-*Carbocianina* sau *criptocianina* (numită și rubrocianina) (sensibilizare maximă la 705 mμ) se obține în mod similar, prin condensarea lepidinei cu ortoformiat de etil. Ca produs secundar se obține *neocianina* (alocianina), un sensibilizator valoros (sensibilizare maximă la 820 mμ), conținînd trei nuclee chinolinice și o catenă pentametinică ($R = C_2H_5$):



Neocianină

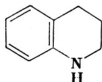
Xenocianină

Xenocianina sau 4,4'-tricarbocianina se obține prin condensarea iodhidratului de lepidină cu dianilul aldehidei glutaconice (p. 691). Xenocianina (cu sensibilizare maximă la 850 mμ) permite fotografierea în regiunea spectrală 0,9—1 μ (infraroșu apropiat).

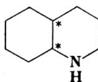
S-au preparat numeroși alți coloranți cianinici în care nucleele chinolinice sînt înlocuite prin nuclee de: tiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoselenazol, naftotiazol și dimetilindolenină (v. cîțiva reprezentanți, p. 548). Cu unii dintre acești coloranți s-a reușit să se fotografieze la lungimi de undă de 1,3 μ.

Derivați hidrogenați ai chinolinei. Inelul piridinic din chinolină poate fi hidrogenat mai ușor (cu sodiu și alcool, staniu și HCl sau, mai bine, cu hidrogen molecular în cataliză heterogenă) decît inelul benzenic; se obține astfel 1,2,3,4-*tetrahidrochinolina* (lichid p. f. 248°) analoagă tetralinei.

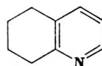
Hidrogenarea catalitică mai energică a chinolinei (Ni sau Pd) duce la *decahidrochinolină* (p. t. 48°; p. f. 204°). Prin dehidrogenarea acesteia din urmă, cu platină la 300°, se elimină hidrogenul din nucleul piridinic și se obține 5,6,7,8-*tetrahidrochinolina*, izomeră cu cea de mai sus.



1,2,3,4-Tetrahidrochinolină



Decahidrochinolină



5,6,7,8-Tetrahidrochinolină

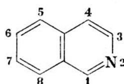
Reducerea cu $LiAlH_4$ dă 1,2-dihidrochinolină, nestabilă, care se oxidează repede la aer trecînd în chinolină, iar în prezența acizilor se disproporționează în tetrahidrochinolină și chinolină.

Cele două hidrochinoline, cu nucleu piridinic hidrogenat, formulate mai sus sînt baze puternice, asemănîndu-se cu aminele secundare alifatice şi cu piperidina; cea de-a treia are caracterul slab bazic al piridinei.

Decahidrochinolina conţine doi atomi de carbon asimetrici şi a putut fi scindată în enantiomeri (W. Hückel, 1927).

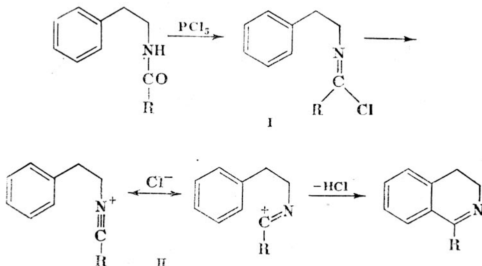
6. GRUPA IZOCHINOLINEI

Nucleul izochinolinic apare în numeroşi alcaloizi, cum sînt laudanosina, papaverina şi berberina; de aceea, sintezele derivaţilor izochinolinei au fost studiate intens.



Izochinolină

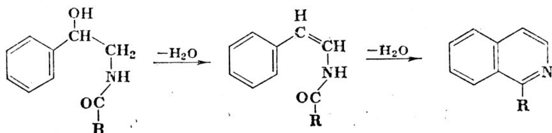
1. O sinteză generală a nucleului izochinolinic porneşte de la β-fenil-etilamine. Derivaţii N-acilaţi ai acestor amine se ciclizează prin eliminare de apă cu P_2O_5, $POCl_3$ sau PCl_5, la temperatură ridicată. Se obţin 3,4-*dihidro-izochinoline* (Bischler şi Napieralski, 1893). În cazul în care se folosesc agenţi de condensare cloruraţi, se formează intermediar o clorură de imidoil (I), care prin ionizare dă o sare de nitriliu (II), care se ciclizează. Intermediarii au putut fi izolaţi (G. Fodor, J. Gal, B. A. Phillips, 1972):



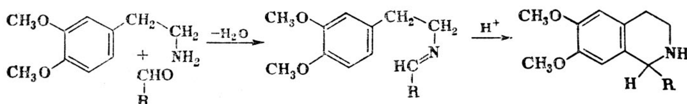
Dihidroizochinolinele obţinute prin această reacţie se pot dehidrogena la izochinoline, cel mai bine catalitic, cu negru de paladiu depus pe cărbune.

Dacă se porneşte de la N-formil-β-fenil-etilamină se obţine, cu randament mic, izochinolină.

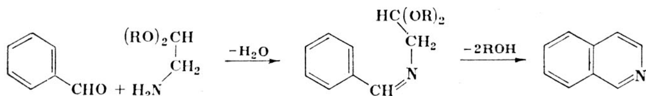
2. O variantă a acestei metode constă în ciclizarea β-hidroxi-β-fenil-etilaminelor N-acilate, din care se obțin direct izochinoline (Pictet, 1909):



3. În mod similar, condensînd β-fenil-etilamină cu aldehide, în prezența acidului clorhidric, se obțin derivați ai tetrahidroizochinolinei (Pictet, Spengler, 1911). Reacția aceasta se aplică în special la compuși cu grupe OH sau OR în poziția *para* față de grupa CH din inelul benzenic ce ia parte la reacția de ciclizare:



4. O altă sinteză a nucleului izochinolinic constă în condensarea unei aldehide aromatice cu acetalul aminoacetaldehidei, în prezența acidului sulfuric sau a altor catalizatori acizi (Pomeranz, Fritsch, 1893):

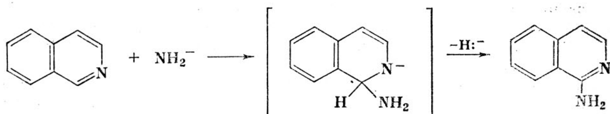


Proprietăți. 1. Izochinolina este o substanță solidă, cu p.t. 24° și p.f. 240°, cu un miros ce amintește pe al benzaldehidei. Izochinolina este o bază mult mai puternică decît chinolina; formează cu acizii săruri definite și poate fi separată de chinolină prin neutralizare cu cantități insuficiente de acizi.

2. Prin oxidarea izochinolinei cu permanganat, în soluție acidă, se rupe fie inelul benzenic fie cel piridinic, obținîndu-se acid cincomeronic (v. p. 694) alături de acid ftalic.

3. Substituția electrofilă are loc numai cu mare greutate, noul substituent intrînd de preferință în inelul benzenic (ca în cazul chinolinei). Prin nitrare și sulfonare se obțin 5-nitroizochinolină, respectiv acid 5-izochinolin-sulfonic. În schimb, reacțiile de substituție nucleofilă decurg relativ ușor.

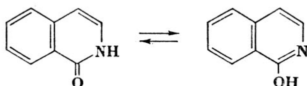
Astfel, prin încălzirea izochinolinei cu amidură de sodiu se formează 1-*amino-izochinolina* (Cicibabin):



Tratarea similară cu hidroxid de potasiu duce la 1-*hidroxiizochinolină*, iar compuşii organo-magnezieni şi organo-litici reacţionează cu izochinolina, la 150°, dînd izochinoline alchilate în poziţia 1.

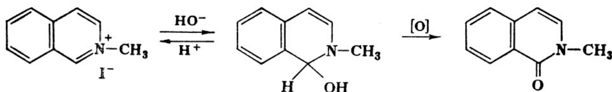
Prin tratarea 1-aminoizochinolinei cu azotit de sodiu, în soluţie de acid clorhidric, se formează 1-*clorizochinolina*, un compus cu clor reactiv, care se obţine de asemenea din 1-hidroxiizochinolină cu oxiclorură de fosfor.

4. 1-*Hidroxiizochinolina* sau *izocarbostirilul* prezintă tautomerie întocmai ca şi carbostirilul:



Astfel, alchilarea izocarbostirilului cu iodură de metil şi alcalii duce la N-metil-derivat, în timp ce tratarea sării de argint cu iodură de metil sau a bazei libere cu clorură de benzoil în piridină duce la O-derivaţi. Ca şi în alte cazuri (v. p. 689) din asemenea reacţii nu se pot trage concluzii privind structura izocarbostirilului însuşi, dar studiul spectrului de absorbţie în ultraviolet pledează pentru structura amidică.

5. Izochinolina formează cu halogenuri de alchil *săruri cuaternare de izochinoliniu*, care tratate cu oxid umed de argint dau pseudobaze relativ stabile; acestea pot fi retransformate în sărurile iniţiale prin tratare cu acizi; prin oxidare cu fericianură de potasiu ele trec în N-*alchil-izochinolone*:



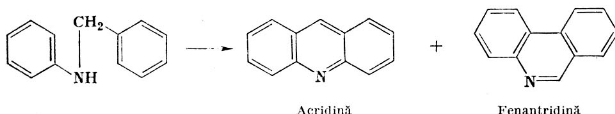
Despre comportarea derivaţilor 3,4-dihidroizochinolinei, în această reacţie, v. „Cotarnina".

Grupele metil din poziţiile 1 şi 3 se bucură de o mare reactivitate (de ex. în condensări cu aldehide) la fel ca grupele metil din 2- şi 4-picoline.

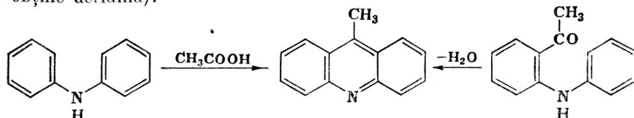
7. ACRIDINA, FENANTRIDINA ȘI COMPUȘI HETEROCICLICI ÎNRUDIȚI

Acridina sau dibenzopiridina liniară se găsește în cantitate mică în gudroanele cărbunilor de pămînt, în fracțiunea care conține antracenul și fenantrenul (C. Graebe, 1871). De la acridină derivă coloranți și medicamente sintetice importante.

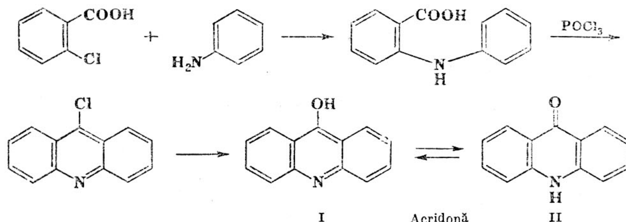
Acridina se formează în reacții de piroliză, de exemplu la trecerea benzilanilinei printr-un tub înroșit. În această reacție ia naștere și *fenantridina* izomeră:



Se cunosc numeroase sinteze ale acridinei și ale derivaților ei. O metodă generală de preparare constă în încălzirea difenilaminei cu acizi carboxilici; cu acid formic se obține chiar acridina, cu acizi superiori în prezența clorurii de zinc se formează acridine substituite în poziția 9 (Bernthsen) (numerotarea pozițiilor se face la fel ca la xantenă, p. 676). Aceiași compuși se formează pornind de la 2-acil-difenilamine (din 2-formil-difenilamină se obține acridină):



Punctul de plecare pentru multe sinteze ale acridinei și ale derivaților ei este *acridona*. O sinteză generală pentru obținerea acestui compus și a derivaților săi constă în ciclizarea acidului N-fenilantranilic (preparat din acid *o*-clorbenzoic și anilină, în prezența unei baze și a cuprului metalic), cu acid sulfuric sau cu oxiclorură de fosfor. În acest caz din urmă se formează întîi 9-cloracridina, care trece prin hidroliză în acridonă:

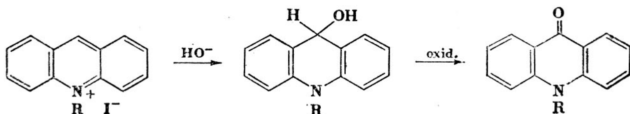


Prin hidrogenare catalitică, în prezență de nichel-Raney, 9-cloracridina se transformă în 9,10-*dihidroacridină* sau *acridan*. Acesta se autoxidează ușor la aer dînd acridină. Acridona poate fi redusă la acridină și cu hidrură de litiu-aluminiu.

Acridina formează cristale slab gălbui, sublimabile, cu p. t. 110° și p. f. 345°, ușor solubile în majoritatea dizolvanților organici, greu solubile în eter și eter de petrol. Soluțiile ei au fluorescență albastră, o proprietate caracteristică pentru toate combinațiile din această clasă. Acridina expusă luminii solare directe suferă dimerizare reversibilă, întocmai ca antracenul, dar nu formează un fotoxid ca acesta (vol. I).

Acridina este o substanță stabilă care nu reacționează decît greu cu reactanții obișnuiți ce produc substituție aromatică. Oxidată cu permanganat dă acidul acridinic sau chinolin-2,3-dicarboxilic (v. p. 707). Prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, acridina dă acridanul sau 9,10-dihidroacridina, care regenerează acridina cu agenți oxidanți slabi cum este soluția amoniacală de azotat de argint.

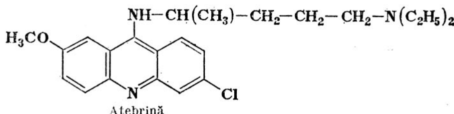
Acridina este o bază mai slabă decît chinolina. Cu halogenurile de alchil formează *săruri de acridiniu*, care oxidate cu fericianură în soluție alcalină dau N-alchil-acridone; intermediar se formează pseudobaze (întocmai ca la chinolină și piridină):



Acridona este un compus solid, galben, cu punct de topire ridicat (354°), greu solubil și foarte stabil. Acridona poate reacționa în două forme tautomere, fie ca 9-hidroxiacridină, fie ca 9-ceto-9,10-dihidroacridină (v. formulele I și II de mai sus). Din studiul spectrului de absorbție în ultraviolet reiese că formula II este cea mai probabilă. Acridona reacționează normal, la grupa CO, cu compuși organo-magnezieni.

Prin introducere de grupe auxocrome (NH_2) în pozițiile 3 și 6 se obțin *coloranți acridinici*, cu structură analoagă coloranților xantenici și fenazinici. Unii dintre acești compuși, întrebuințați ca medicamente, cum sînt *tripaflavina* și *proflavina*, au fost descriși în alt loc.

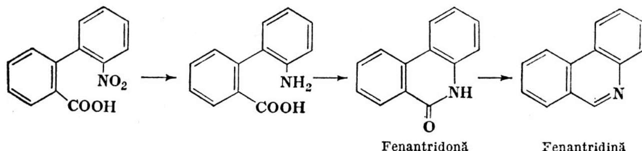
Atebrina este un medicament sintetic prețios, pentru combaterea malariei:



Atebrină

Fenantridina. Sistemul ciclic al fenantridinei se întîlneşte în unii alcaloizi izolaţi din amarilidacee, cum sînt tazetina şi licorina, în timp ce în rostopască *(Chelidonium majus)* şi în alte plante din familia papaveraceelor se întîlnesc alcaloizi conţinînd un nucleu benzofenantridinic.

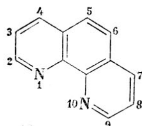
Fenantridina poate fi obţinută sintetic pe mai multe căi, de ex. pornind de la acidul 2-nitrobifenil-2'-carboxilic (Pictet, 1891):



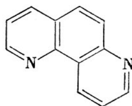
Fenantridonă Fenantridină

Fenantridona poate fi transformată în fenantridină prin distilare cu pulbere de zinc sau, mai bine, prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu. Fenantridina formează cristale incolore cu p. t. 104° şi p. f. peste 360°.

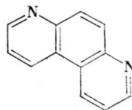
Fenantroline. Sistemele heterociclice descrise mai sus conţin un inel piridinic condensat cu două inele benzenice. Se cunosc şi sisteme în care un inel benzenic este condensat cu două inele piridinice. Prin aplicarea sintezei Skraup la *o*-, *m*- şi *p*-fenilendiamine se obţin cele trei *fenantroline*:



1,10-Fenantrolină



1,7-Fenantrolină



4,7-Fenantrolină

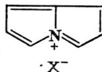
După cum se vede, toţi aceşti compuşi au inele condensate angular. Izomerii cu nuclee condensate liniar, care ar putea lua naştere prin aplicarea reacţiei de mai sus la *m*- şi la *p*-fenilendiamină, nu se formează în reacţiile menţionate.

1,10-*Fenantrolina* (*o*-fenantrolina) (hidrat, p. t. 102°; anhidră, p. t. 117°; p. f. 360°) formează uşor complecşi metalici, datorită aşezării favorabile a celor doi atomi de azot. Sarea de argint oxidată cu persulfat de amoniu dă o sare stabilă a argintului bivalent.

8. COMPUŞI BICICLICI CU UN ATOM DE AZOT COMUN

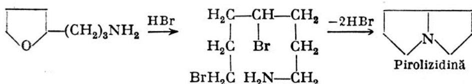
Pirolizina şi de asemenea derivatul ei dehidrogenat cu caracter de sare cuaternară nu au putut fi sintetizate pînă astăzi; după cum se vede din formule, aceşti compuşi nu îndeplinesc condiţiile caracterului aromatic.





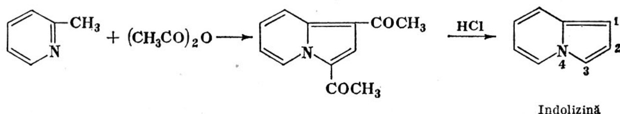
Pirolizină

Se cunosc însă derivați ai hidropirolizinei, *pirolizidina*. Compusul acesta a fost sintetizat prin mai multe metode, de exemplu după Šorm (1947) prin ciclizarea unor halogeno-amine:

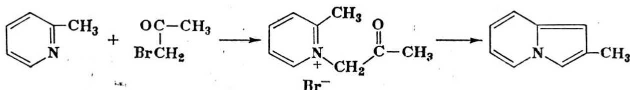


Nucleul pirolizidinic apare în cîțiva alcaloizi izolați din plante aparținînd familiei compoziteelor, printre care și alcaloizii din *senecio*, care derivă de la 1-metilpirolizidină (heliotridan) (v. „Alcaloizi").

Indolizina (pirocolina) a fost sintetizată din α-picolină și anhidridă acetică (Scholtz, 1912):



Metoda generală de sinteză constă în condensarea α-picolinei cu cetone α-bromurate (Cicibabin, 1927):

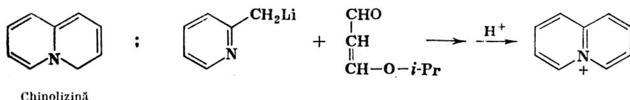


Indolizina este un compus aromatic tipic[1], care se nitrează și se halogenează ușor, substituenții intrînd întîi în poziția 1, apoi în 3. Indolizinele sînt substanțe galbene, slab bazice. La hidrogenare catalitică reacționează întîi inelul piridinic; derivatul pirolic obținut astfel se hidrogenează numai cu greu.

Sistemul indolizinic este prezent în alcaloizii de solanum și veratrum din grupa steroidelor (de ex. în *solanidina* din cartofi).

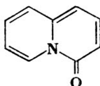
[1] Potrivit regulii lui E. Hückel (vol. I) au caracter aromatic sistemele ciclice conținînd $4n + 2$ electroni π. În indolizină (în care $n = 2$) contribuie la formarea sistemului de electroni aromatici, doi electroni neparticipanți ai azotului.

Chinolizina (piridocolina) nu are structură aromatică și nu a putut fi obținută pînă acum, dar se cunosc unii derivați ai acestui sistem. *Ionul de dehidrochinoliziniu*, care este aromatic, a fost preparat pornindu-se de la α-picolil-litiu (Woodward, 1951; Boeckelheide, 1954):

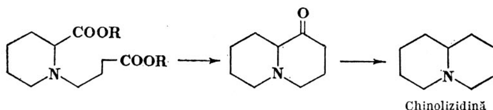


Chinolizină

De asemenea are caracter aromatic *4-oxochinolizina* (Späth, 1936), un compus galben, înrudit cu diferiți alcaloizi și obținut și prin sinteză:

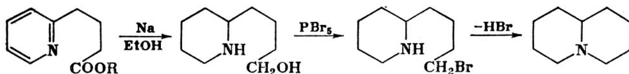


Chinolizidina (octahidrochinolizina) a fost sintetizată printr-o condensare Dieckmann internă a unui diester din grupa piperidinei, urmată de o reducere Kijner-Wolff a amino-cetonei obținute (Clemo, 1931):



Chinolizidină

O altă sinteză a chinolizidinei a fost efectuată pornindu-se de la acidul γ-(2-piridil)-butiric, al cărui ester a fost întîi redus cu sodiu și etanol; alcoolul obținut, tratat cu PBr_5, trece în chinolizidină, identică cu norlupinanul natural (Clemo, 1932):



Chinolizidina sau *norlupinanul* este sistemul ciclic de bază al alcaloidului lupinina (din care se obține ușor) precum și al sparteinei (v. acolo).

IV. INELE DE ŞASE ATOMI, POLIHETEROATOMICE

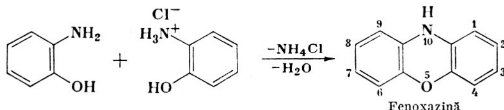
1. OXAZINE ŞI TIAZINE

Compuşii heterociclici conţinînd doi sau trei atomi de oxigen sau de sulf, într-un ciclu de şase atomi, cum sînt dioxanul sau paracetaldehida, nu au caracter aromatic şi, potrivit clasificării adoptate (v. p. 559), sînt trataţi în alte capitole ale acestei cărţi.

Se numesc *azine*, combinaţiile heterociclice cu inele de şase atomi şi doi sau mai mulţi heteroatomi, dintre care cel puţin unul este azot. Se disting *oxazine* (O şi N), *tiazine* (S şi N), *diazine* (2 N), în care cei doi heteroatomi pot ocupa poziţii 1,2, 1,3 şi 1,4; se cunosc de asemenea *triazine* (3 N) şi *tetrazine* (4 N); se cunosc în sfîrşit numeroşi compuşi conţinînd inele azinice condensate cu inele benzenice.

Ne limităm în cele ce urmează la cîţiva reprezentanţi mai importanţi ai acestei clase.

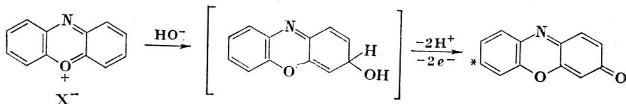
Fenoxazina. *Dibenzo*-1,4-*oxazina* sau *fenoxazina* se obţine prin condensarea *o*-aminofenolului cu clorhidratul său la circa 250°:



Fenoxazină

Fenoxazina formează cristale incolore, cu p. t. 156°, insolubile în apă, solubile în alcool şi eter.

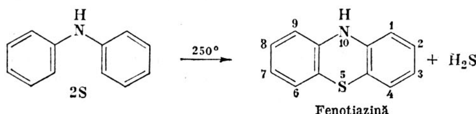
Oxidată în mediu acid (cu Br_2, $FeCl_3$ sau H_2O_2) fenoxazina dă *săruri de fenoxaziniu*, colorate portocaliu, comparabile cu sărurile de piriliu (se cunoaşte un perclorat cristalizat). Prin tratarea sărurilor de fenoxaziniu cu alcalii sau chiar prin simplă încălzire cu apă se formează un compus cu caracter chinoid, *fenoxazona*, care provine dintr-o pseudobază intermediară, prin oxidare:



Fenoxazonă

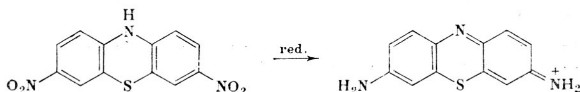
Prin introducerea unei grupe hidroxil, în poziţia marcată în formula de mai sus cu *, rezultă un colorant *(resorufina)*. Alţi coloranţi din această clasă, conţinînd grupe auxocrome în aceleaşi poziţii, au fost descrişi în alt loc (v. albastrul lui Meldola şi galocianina).

Fenotiazina. *Dibenzo*-1,4-*tiazina* sau *fenotiazina* (numită şi tiodifenilamina) se obţine uşor prin încălzirea difenilaminei cu sulf, în prezenţa unei urme de iod:

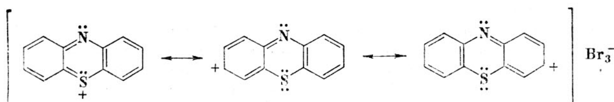


Fenotiazină

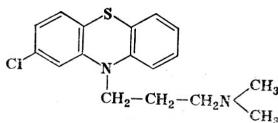
Fenotiazina se prezintă sub formă de cristale incolore cu p.t. 180° şi p.f. 370°. Încălzită la fierbere cu cupru metalic, fenotiazina elimină sulful, dînd carbazol. Prin nitrare, fenotiazina dă 3,7-dinitrofenotiazina, care prin reducere trece în colorantul numit violetul lui Lauth, a cărui structură a fost stabilită pe calea aceasta:



Prin oxidarea fenotiazinei, în mediu acid, se obţin *săruri de fenotiaziniu*, de ex. perbromura, care se formează prin tratarea fenotiazinei cu brom. În cationul acestor săruri (întocmai ca şi în cationul sărurilor de fenoxaziniu, de chinoliniu etc.) electronii sînt astfel repartizaţi încît rezultă o densitate de electroni scăzută în poziţiile *para* faţă de atomul de azot (poziţiile 3 şi 7), după cum se poate vedea din următoarele structuri limită:



În consecinţă, poziţiile 3 şi 7 sînt sensibile la atacul reactanţilor nucleofili. Astfel, perbromura de mai sus, tratată cu dimetilamină, dă albastrumetilen, eliminînd totodată 2 HBr (Kehrmann) (acelaşi mecanism ca la formarea unei pseudobaze).



Clorpromazină (Largactil)

Clorpromazina (largactil), 2-clor-10(3-dimetilamino-propil)-fenotiazina, este un reprezentant al unei clase de medicamente cu acţiune tranchilizantă mult utilizate în medicină, în special în tratamentul nevrozelor şi psihozelor.

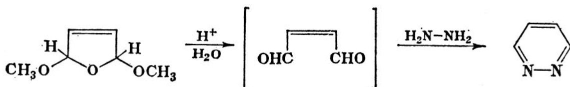
2. PIRIDAZINE, PIRAZINE, TRIAZINE ŞI TETRAZINE

Există trei sisteme ciclice izomere, compuse din şase atomi, dintre care doi de azot; acestea sînt numite *diazine:*

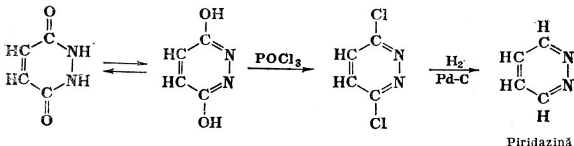


Dintre acestea 1,3-*diazina (pirimidina)* este cu mult cea mai importantă şi de aceea va fi tratată separat mai departe.

Piridazina (1,2-diazina). Piridazina poate fi considerată ca o dihidrazonă internă a aldehidei maleice. Această aldehidă instabilă nu este cunoscută în stare pură; 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranul, care se comportă ca un acetal ciclic al aldehidei maleice, se obţine însă din furan. Prin hidroliza acestui compus (la încălzire cu acid acetic) şi tratare cu hidrazină se obţine piridazină (Clauson-Kaas, 1947):



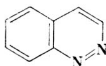
O metodă mai veche pentru obţinerea piridazinei porneşte de la hidrazida acidului maleic:



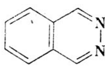
Piridazina este un lichid (p. f. 205°) cu miros de piridină, uşor solubil în apă. Este o bază slabă. Caracterul chimic, deşi puţin studiat, este probabil aromatic, după cum rezultă din faptul că oxidarea benzopiridazinelor, descrise mai jos, duce la acizi carboxilici ai piridazinei.

Hidrazida acidului maleic (3,6-*piridazindiolul*), cristale p.t. 300°, este utilizată ca erbicid.

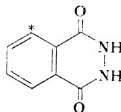
Benzopiridazine. Sînt posibili și cunoscuți doi compuși conținînd un inel piridazinic condensat cu un inel benzenic: *cinolina* (p. t. 39°) și *ftalazina* (p. t. 91°). Aceasta din urmă se prepară din aldehidă ftalică și hidrazină.



Cinolină



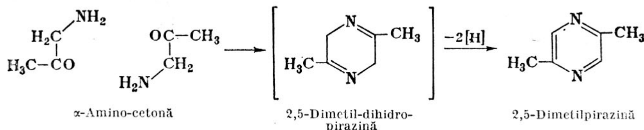
Ftalazină



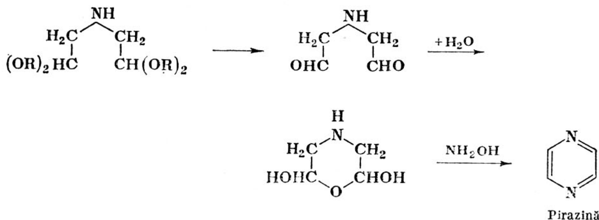
Ftalhidrazidă

Ftalhidrazida se obține din anhidridă ftalică și hidrat de hidrazină. Combinația aceasta, extrem de stabilă (se topește peste 340° și fierbe la o temperatură mai ridicată, fără descompunere), are caracter acid, formînd săruri cu metalele alcaline. 3-Aminoftalhidrazida (grupa NH_2 în poziția*), numită și *luminol*, are proprietatea de a produce o chemiluminescență intensă cînd este oxidată cu fericianură sau cu apă oxigenată, în soluție acidă.

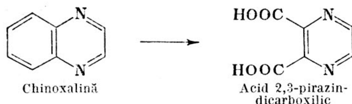
Pirazina (1,4-diazina). Metoda generală pentru obținerea pirazinei și a multor derivați ai ei constă în autocondensarea în soluție bazică a unei α-amino-aldehide sau α-amino-cetone, în prezența unui agent oxidant (clorură mercurică, sulfat de cupru, uneori chiar numai oxigenul din aer):



Amino-cetonele necesare acestei sinteze se prepară prin tratarea halogeno-cetonelor corespunzătoare cu amoniac, prin reducerea izonitrozo-cetonelor sau prin reducerea α-amino-acizilor cu amalgam de sodiu, pînă la aldehide. Pentru a obține pirazina propriu-zisă se pornește de la acetalul cloracetaldehidei; amina secundară ce se formează din acest compus și amoniac dă prin hidroliză cu acid clorhidric 2,6-dihidroximorfolină, care tratată cu hidroxil-amină la rece trece în pirazină (L. Wolff, 1908):

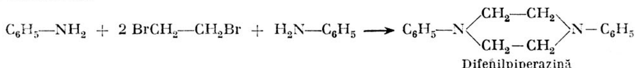


Se mai obțin pirazine prin tratarea 1,2-dicetonelor cu 1,2-diamine, urmată de oxidare cu soluție Fehling. Acizii carboxilici din seria pirazinei se prepară prin oxidarea chinoxalinei:

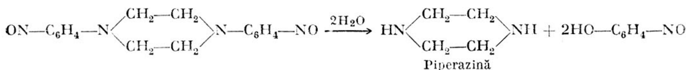


Pirazina (cristale ușor sublimabile; p. t. 57°; p. f. 116°) este o bază slabă (înălbăstrește turnesolul); formează săruri ușor disociabile cu un singur echivalent de acid. Cu $HgCl_2$ și $AuCl_3$ formează complecși greu solubili, caracteristici; de asemenea formează iodmetilați, cu un singur mol de CH_3I. Caracterul aromatic al acestui compus reiese clar din bazicitatea redusă și din rezistența la oxidare.

Piperazina (hexahidropirazina) (p.t. 104°; p.f. 145°) se obține prin reducerea pirazinei cu sodiu și alcool. Mai ușor se prepară această combinație din produsul de condensare al anilinei cu dibrometan:



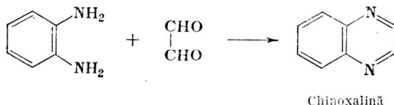
Difenilpiperazina astfel obținută se comportă ca o amină terțiară aromatică. Tratată cu acid azotos, ea dă un dinitrozo-derivat, care fiert cu hidroxid de sodiu se rupe hidrolitic în piperazină și *p*-nitrozofenol (v. prepararea dimetilaminei, vol. I):



Piperazina este o bază tare, cu proprietățile unei diamine secundare alifatice. Servește ca medicament contra gutei.

Despre *dicetopiperazine*, compuși cu caracter de amide, care iau naștere prin anhidrizarea α-amino-acizilor, sau prin eliminare de alcool din esterii acestor amino-acizi, s-a vorbit în alt loc (v. p. 375).

Chinoxalina. *Benzopirazina* sau *chinoxalina* se obține prin condensarea glioxalului (sub forma combinației bisulfitice) cu *o*-fenilendiamină:



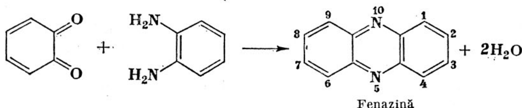
Folosind în această sinteză 1,2-dicetone în locul glioxalului se obțin derivați ai chinoxalinei.

Chinoxalina (cristale p. t. 27°; p. f. 229°) este uşor solubilă în apă şi în dizolvanţii organici.

Inelul chinoxalinic apare în nucleul riboflavinei (vitamina B_2).

Fenazina. *Dibenzopirazina* sau *fenazina* este combinaţia de bază a coloranţilor fenazinici precum şi a mai multor produşi naturali cu proprietăţi de antibiotice.

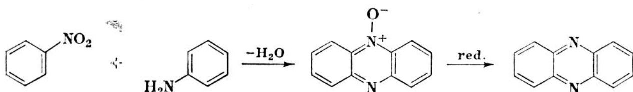
O metodă generală pentru obţinerea nucleului fenazinic constă în condensarea *orto*-chinonelor cu *o*-diamine aromatice:



Fenazină

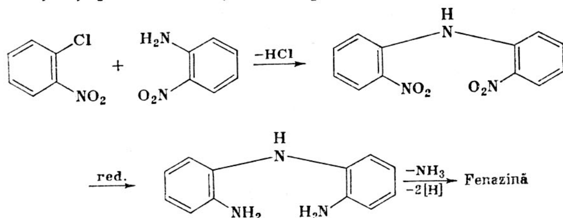
În locul *o*-benzochinonei se folosesc cu succes alte *orto*-chinone mai uşor accesibile, cum sînt β-naftochinona şi fenantrenchinona. Cu derivaţi N-monoalchilaţi sau arilaţi ai *o*-fenilendiaminei se obţin săruri de fenaziniu.

O altă metodă constă în condensarea unui nitro-derivat cu o amină aromatică, în prezenţă de hidroxid de sodiu sau mai bine de hidroxid de potasiu, care reacţionează chiar la temperatura camerei (A. Wohl, 1901). Alături de fenazină se formează şi N-oxidul fenazinei:

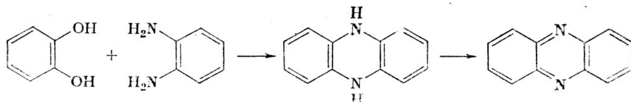


Introducînd substituenţi în nucleele reactanţilor (de ex. grupe CH_3, C_2H_5, OCH_3, Cl, COOH etc.) se obţin fenazine substituite.

Multe sinteze ale derivaţilor fenazinei pornesc de la derivaţi ai difenilaminei obţinuţi pe diferite căi, de exemplu:

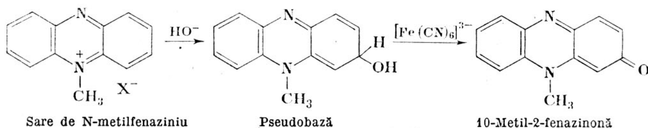


Se obţine în sfîrşit fenazină şi prin încălzirea îndelungată a pirocatechinei sau derivaţilor ei cu derivaţi ai *o*-fenilendiaminei. Dihidrofenazinele formate intermediar se dehidrogenează spontan:



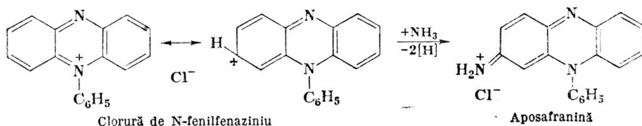
Fenazina este un compus deosebit de stabil, cu p. t. 171° şi p. f. peste 360°, fără descompunere. După condiţiile în care are loc cristalizarea ei, fenazina apare în două forme cristaline, una incoloră, alta gălbuie. Este o bază foarte slabă; se dizolvă în acizi tari concentraţi, dînd soluţii galbene sau roşii, care conţin *săruri de fenaziniu.* Din aceste soluţii apa precipită fenazina neschimbată. Fenazina este inertă faţă de reactanţii electrofili; ea nu poate fi sulfonată, nitrată şi halogenată, decît cu mare greutate. În schimb fenazina reacţionează uşor cu reactanţii nucleofili, după cum se vede din exemplele ce urmează.

Fiind o bază slabă, fenazina reacţionează cu agenţi de metilare, cum este sulfatul de metil, abia la 100°; se formează *săruri de* N-*metilfenaziniu.* Prin oxidarea acestora cu fericianură în mediu alcalin se obţine 10-*metil*-2-*fenazinona*, care provine dintr-o pseudobază intermediară. Formarea acesteia din urmă se explică prin efectul de conjugare puternic din cationul de N-metilfenaziniu (analog celui descris mai sus la cationul de fenotiaziniu) ($X^- = CH_3O-SO_3^-$):



Sare de N-metilfenaziniu Pseudobază 10-Metil-2-fenazinonă

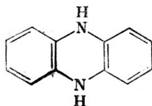
Mai importante sînt *sărurile de* N-*fenilfenaziniu*, compuşii de bază ai coloranţilor safraninici. Clorura de N-fenilfenaziniu poate fi obţinută din aposafranină (v. acolo) prin diazotare şi înlocuirea reductivă a grupei diazo cu hidrogen. Dacă se tratează clorura de N-fenilfenaziniu cu amoniac în soluţie apoasă se formează aposafranină, cei doi atomi de hidrogen eliminaţi fiind fixaţi de oxigenul din aer:



Clorură de N-fenilfenaziniu Aposafranină

Această reacție prin care se introduc grupe auxocrome în nucleul fenazinic este analoagă reacțiilor de formare ale indulinelor și nigrosinelor.

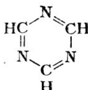
Piocianina, un colorant albastru cu proprietăți antibiotice, produs de *Bacillus pyocyaneus* din unele răni purulente, este 5-metil-1-fenazinona (v. formula, p. 493), o semichinonă izomeră cu 10-metil-2-fenazinona formulată mai sus. *Clororafina*, un alt antibiotic de culoare verde, produs de *Bacillus chlororaphis*, este semichinona amidei acidului 1-fenazin-carboxilic.



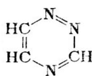
5,10-Dihidrofenazină

5,10-*Dihidrofenazina*, cristale incolore cu p. t. 212°, se obține prin hidrogenarea fenazinei cu sulfură de amoniu în soluție alcoolică, sau cu ditionit de sodiu în soluție apoasă alcalină. Dihidrofenazina se oxidează ușor la aer formînd o combinație intens colorată în albastru închis și greu solubilă în alcool. Acest compus cu caracter chinhidronic *(fenazhidrină)* se obține și amestecînd soluțiile unor cantități echimoleculare de fenazină și dihidrofenazină. Oxidarea 5,10-dihidrofenazinei cu acid azotic duce la fenazină. De la 5,10-dihidrofenazină derivă indantrenul și alți coloranți din aceeași clasă, precum și coloranții fenazinici.

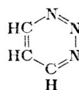
Triazine. Se cunosc derivați ai tuturor celor trei triazine posibile:



1,3,5-Triazină
(simetrică)



1,2,4-Triazină
(nesimetrică)

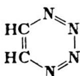


1,2,3-Triazină
(vicinală)

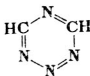
1,3,5-*Triazina*, cristale p.t. 86° (Ch. Grundmann, 1954) este trimerul acidului cianhidric, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I). 1,3,5-Triazina este un compus nestabil ce trece ușor, prin hidroliză, în formiat de amoniu.

Derivații 1,3,5-triazinei sînt însă compuși stabili. Vom menționa 2,4,6-*trifenil*-1,3,5-*triazina (kiafenina)*, care se obține din benzonitril, prin polimerizare cu acid sulfuric (vol. I), precum și *acidul cianuric* și derivații săi, *clorura de cianuril, melamina,* despre care s-a vorbit în alt loc (vol. I).

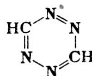
Tetrazine. Sînt posibile trei tetrazine, dar se cunosc numai derivați ai celei din urmă:



1,2,3,4-Tetrazină

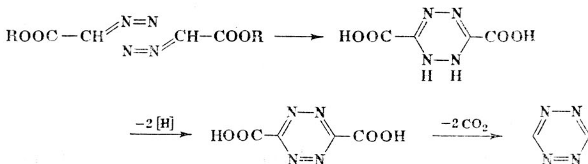


1,2,3,5-Tetrazină



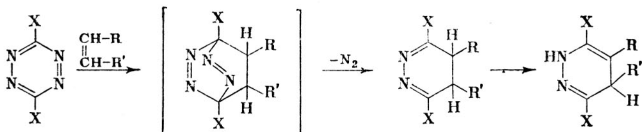
1,2,4,5-Tetrazină

Derivați ai 1,2,4,5-*tetrazinei* se obțin pornind de la esterul diazoacetic, care se dimerizează sub influența hidroxizilor alcalini concentrați, dînd acidul dihidrotetrazin-dicarboxilic. Prin oxidarea acestuia se formează acidul tetrazin-dicarboxilic care, încălzit, se decarboxilează și trece în *tetrazină*:



1,2,4,5-*Tetrazina* formează cristale roșii (p.t. 99°), volatile și relativ nestabile (explozibile la încălzire). Cu apa dă o soluție neutră, roșie închis. Prin reducere cu hidrogen sulfurat trece în dihidrotetrazina incoloră.

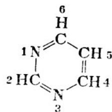
Unele 1,2,4,5-tetrazine reacționează ca diene în sinteze dien, eliminînd totodată N_2 ($X = CHFCF_3$, Carboni și Lindsay, 1959; $X = COOCH_3$, Avram, Dinulescu și Nenițescu, 1962):



Cu alchene simple, ca etena sau ciclohexena, reacția are loc instantaneu, cu decolorare și degajare de azot, în timp ce filodienele obișnuite (de ex. anhidrida maleică) nu reacționează.

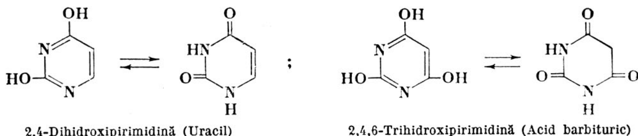
3. GRUPA PIRIMIDINEI

Inelul pirimidinic apare în natură fie izolat, sub formă de derivați hidroxilați, fie condensat cu inelul benzenic (în chinazoline), cu inelul imidazolic (în purine), cu inelul pirazinic (în pteridine) și cu nucleul chinoxalinic (în aloxazine). Se întîlnesc derivați ai acestor sisteme ciclice în numeroși produși naturali printre care se numără vitamine și coenzime importante, precum și acizii nucleici, componente fundamentale ale oricărei celule vii. De asemenea fac parte din clasa pirimidinei medicamente sintetice mult utilizate, cum sînt hipnoticele barbiturice și unele sulfamide.



Pirimidină

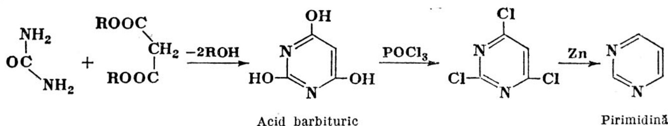
Încă de la începutul acestui capitol trebuie să semnalăm că hidroxi-pirimidinele sînt cunoscute într-o singură formă (v. mai departe), dar pot reacționa după două forme tautomere.



2,4-Dihidroxipirimidină (Uracil) 2,4,6-Trihidroxipirimidină (Acid barbituric)

Metode sintetice în grupa pirimidinei. Multe sinteze ale derivaților pirimidinici decurg în două stadii distincte: o reacție de închidere a nucleului pirimidinic și o reacție de înlocuire a substituenților de la nucleu pentru a obține produsul dorit. Ca exemplu poate servi sinteza pirimidinei, expusă mai departe.

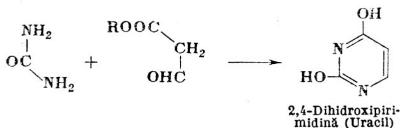
1. *a.* 2,4,6-*Trihidroxipirimidina* sau *acidul barbituric* se obține condensînd ester malonic cu uree, în soluție de etanol conținînd etoxid de sodiu (Grimaux, 1879). Acidul barbituric trece prin tratare cu oxiclorură de fosfor în 2,4,6-triclorpirimidină, care se reduce cu zinc și apă caldă (sau catalitic) la *pirimidină* (Gabriel, 1900):



Acid barbituric Pirimidină

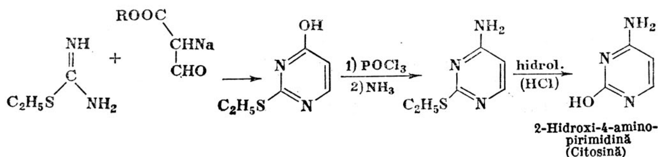
În locul esterului malonic se pot folosi, în sinteze similare, esteri ai acidului cianacetic, nitrilul malonic, esteri β-cetonici, esteri β-aldehidici (sub formă de compuși sodați), β-dicetone, β-dialdehide etc.; în locul ureei se pot utiliza: tioureea, derivați S-alchilați ai tioureei și amidine, obținîndu-se astfel derivați mult variați ai pirimidinei, după cum rezultă din exemplele ce urmează.

b. 2,4-*Dihidroxipirimidina* sau *uracilul* se obține ușor prin condensarea ureei cu acid malic, în prezența acidului sulfuric fumans. Intermediar se formează monoaldehida malonică (acidul formilacetic, nestabil):

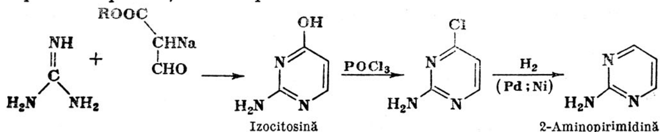


2,4-Dihidroxipirimidină (Uracil)

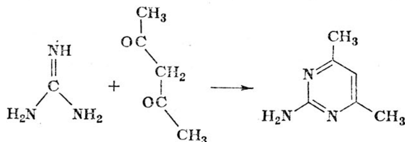
c. 2-*Hidroxi-4-aminopirimidina* sau *citosina* se obține pornind de la esterul formilacetic sodat și S-etiltiouree (Wheeler, 1903):



d. 2-*Aminopirimidina* (un intermediar în fabricarea medicamentului sulfadiazina) se obține prin mai multe metode, care toate utilizează guanidina ca punct de plecare, de exemplu:



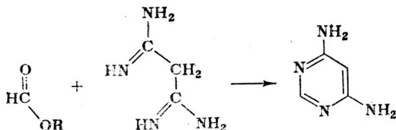
e. Prin înlocuirea esterului formilacetic în sinteza de mai sus cu ester acetilacetic, se obține 2-*amino-4-metilpirimidina*, în timp ce condensarea guanidinei cu acetilacetonă duce la 2-*amino*-4,6-*dimetilpirimidină*:



Acești compuși servesc în sinteze de sulfamide.

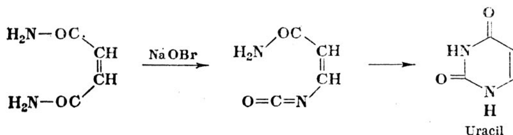
O importantă sinteză a 6-aminouracilului, după W. Traube, va fi descrisă mai departe (v. p. 740).

2. 4,6-Diaminopirimidina se obține din diamidina acidului malonic și formiat de etil (A. Todd, 1943):



Compusul acesta este folosit în sinteze de nucleozide (v. acolo).

3. Următoarea *sinteză a uracilului* se bazează pe degradarea Hofmann a diamidei acidului maleic:



4. Așa-numitele *cianalchine*, care se obțin prin polimerizarea nitrililor acizilor monocarboxilici cu etoxid de sodiu, sînt 2,4-dialchil-6-aminopirimidine (v. vol. I).

Proprietăți și structură. *Pirimidina* este un compus stabil, incolor (p. t. 22,5°; p. f. 124°), ușor solubil în apă, cu reacție neutră; cu acizii tari formează însă săruri.

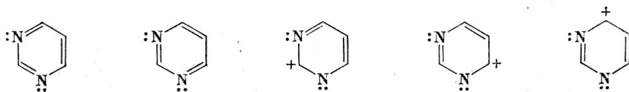
Comportarea chimică a pirimidinei poate fi rezumată în următoarele trei reguli:

1. Derivații simpli ai pirimidinei (substituiți la nucleu cu grupe alchil, aril, halogen și nitro, dar nu cu grupe hidroxil sau amino) au caracter aromatic și se comportă asemănător piridinei.

2. Comportarea substituenților legați de nucleul pirimidinic variază mult cu poziția lor: în poziția 5, substituenții reacționează, în linii largi, la fel ca atunci cînd sînt legați de un nucleu aromatic; în pozițiile 2, 4 și 6 (cele trei poziții vecine cu atomii de azot) se observă abateri considerabile de la această comportare. Aceste deosebiri sînt comparabile cu acelea dintre izomerii β și α-γ, în seria piridinei (v. acolo).

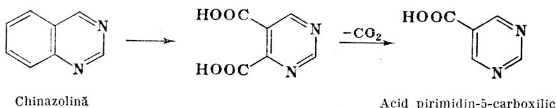
3. Caracterul aromatic, menționat în regula 1, scade progresiv pe măsură ce se introduc grupe OH sau NH_2 în pozițiile 2, 4 și 6. Astfel, în timp ce derivații simpli ai pirimidinei (definiți în regula 1) sînt foarte rezistenți față de substituțiile electrofile, derivații ce conțin grupe OH și NH_2 în pozițiile 2, 4 și 6, cum sînt uracilul și acidul barbituric, sînt sensibili față de reactanții electrofili chiar slabi, de exemplu cuplează cu săruri de diazoniu în poziția 5.

Din cauza caracterului lor electronegativ, atomii de azot determină o scădere generală a densității de electroni la grupele CH din întregul nucleu pirimidinic și o scădere pronunțată a densității de electroni în pozițiile 2, 4 și 6, după cum se vede din următoarele structuri limită care reprezintă repartiția electronilor în acest sistem (comparați cu piridina, p. 561 și p. 684).



Din cauza densității de electroni scăzute din nucleu, substituția electrofilă decurge greu, la fel ca în piridină, și de fapt nu se cunosc reacții de nitrare și halogenare decît la derivații conținînd grupe OH sau NH_2, legate de nucleu. În cazurile cînd substituția electrofilă este posibilă, ea are loc numai în poziția 5, poziția cea mai puțin sărăcită în electroni. Pe de altă parte, ca și piridina, pirimidina este accesibilă atacului cu reactanți nucleofili: astfel, cu amidură de sodiu se obține 4-aminopirimidina (reacție Cicibabin).

Caracterul aromatic al nucleului pirimidinic se manifestă și prin marea sa rezistență față de permanganat (reactant electrofil). La oxidarea chinazolinei este atacat nucleul benzenic, obținîndu-se *acidul pirimidin*-4,5-*dicarboxilic*, care trece prin încălzire în *acidul pirimidin*-5-*carboxilic.* Decarboxilarea se produce deci cel mai ușor în poziția cea mai săracă în electroni a nucleului (comparați cu decarboxilarea acidului chinolinic):



Chinazolină Acid pirimidin-5-carboxilic

Substituenții legați de nucleu în pozițiile 2, 4 și 6 sînt mult mai reactivi decît în poziția 5. Astfel grupele Cl, OC_2H_5 și SC_2H_5, din pozițiile 2, 4 sau 6, pot fi înlocuite cu OH sau NH_2, prin hidroliză (acidă) sau amonoliză (cu NH_3 în etanol). Reacțiile acestea (în special reacțiile de înlocuire ale clorului din clor-pirimidine, ușor de obținut din hidroxi-pirimidine și $POCl_3$) sînt de mare utilitate în sintezele pirimidinelor mai complicate.

Grupele metil în pozițiile 2, 4 și 6 se condensează cu benzaldehidă, în prezență de $ZnCl_2$ (la fel ca picolinele), dînd stiril-pirimidine.

Grupa SH din poziția 2 se poate înlocui cu H, prin tratare cu apă oxigenată. Se produce probabil oxidare ducînd la grupa sulfonică, urmată de eliminarea acestei grupe prin hidroliză.

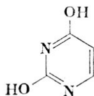
Comportarea hidroxi- și amino-pirimidinelor. Din cauza importanței lor ca produși naturali, hidroxi-pirimidinele au fost cercetate mai intens decît pirimidinele simple și sînt mai bine cunoscute.

Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 se deosebesc de pirimidinele simple (alchil- sau halogeno-pirimidine) prin faptul că sînt nevolatili, insolubili în dizolvanți organici, dar sînt în schimb solubili în apă. Punctele lor de topire sînt neobișnuit de ridicate (peste 300°) și, din cauza aceasta, necaracteristice. Proprietățile acestea indică existența unor legături de hidrogen puternice între molecule. Amino-pirimidinele sînt mai ușor solubile în alcool și mai volatile decît hidroxi-pirimidinele (azotul fiind mai puțin electronegativ decît oxigenul).

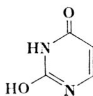
Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 nu arată, în general, comportarea unor fenoli; de ex. nu dau reacția cu clorura ferică. (5-Hidroxipirimidina care, conform teoriei expuse mai sus, ar trebui să se comporte ca un fenol, nu a fost încă sintetizată.)

Pirimidinele cu grupe NH_2 în pozițiile 2, 4 sau 6 arată de asemenea o comportare anormală. Ele nu pot fi acilate decît cu mare greutate și nu pot fi desaminate cu acid azotos decît încet și fără să fie posibilă izolarea intermediară a unei săru de diazoniu. De asemenea grupele NH_2 din pozițiile 2, 4 sau 6 pot fi înlocuite cu grupe OH, prin hidroliză acidă; grupa NH_2 arată însă o comportare „normală", cînd se află în poziția 5.

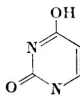
La hidroxi-pirimidine și la alți compuși din această clasă, se observă *tautomerie lactam-lactimică.* Astfel, 2,4-dihidroxipirimidina *(uracilul)* ar putea avea una din următoarele patru formule:



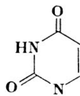
I



II

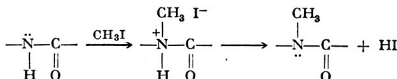


III

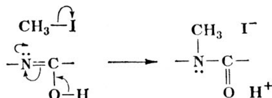


IV

Ca și în alte cazuri de tautomerie, nu este posibil să se hotărască între aceste formule pe baza reacțiilor chimice. Astfel, uracilul trece prin tratare cu oxiclorură de fosfor în 2,4-diclorpirimidină. Prin metilare, atît cu iodură de metil cît și cu diazometan, grupa CH_3 se leagă de obicei de azot. Reacțiile de acest fel pledează aparent în favoarea formelor lactamice (cu grupe NH):



dar nu este exclus un mecanism de felul:



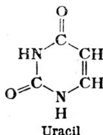
Aplicarea metodelor fizice a dus, ca și în cazul piridonelor (p. 690), la concluzia că hidroxi-pirimidinele apar în forma lactamică (grupe —CO—NH—). Uracilul are deci formula IV de mai sus. Amino-pirimidinele apar însă în forma lactimică (cu grupe —N=C(NH_2)—) (v. mai departe formula citosinei).

În formularea curentă a reacțiilor chimice ale hidroxi-pirimidinelor și ale compușilor înrudiți cu ele, se utilizează, după împrejurări, fie formule de tipul I, fie de tipul IV, fără a li se atribui însă o semnificație precisă în ce privește poziția atomilor de hidrogen sau repartiția electronilor.

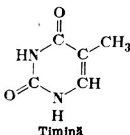
Hidroxi-pirimidinele au caracter acid căci, prin pierderea unui proton (indiferent dacă aceasta are loc de la grupa OH a formei lactimice sau de la grupa NH a formei lactamice) se obține un anion (același în ambele cazuri) cu posibilități de conjugare mărite. Introducerea unei grupe NH_2, pe de altă parte, mărește bazicitatea moleculei. Astfel, 2-hidroxipirimidina este amfoteră; uracilul este foarte slab bazic, iar citosina este o bază relativ tare.

Introducerea de grupe OH sau NH_2, în poziţiile 2, 4 sau 6, măreşte densitatea de electroni din nucleu, făcînd de ex. posibilă substituţia electrofilă (halogenare, nitrare, nitrozare şi clorometilare). În compuşi cu trei grupe OH, cum este acidul barbituric, caracterul aromatic este pierdut într-o mare măsură, de exemplu dispare rezistenţa faţă de agenţii oxidanţi, iar în alţi derivaţi devin posibile adiţii la dubla legătură din poziţia 5,6.

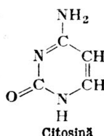
Uracilul şi derivaţii săi. Un interes deosebit, prin faptul că sînt produşi normali de degradare ai acizilor nucleici, prezintă următorii trei derivaţi pirimidinici:



Uracil



Timină

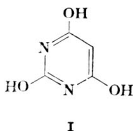


Citosină

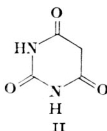
Uracilul (2,4-dihidroxipirimidina sau mai exact 2,4-diceto-tetrahidropirimidina; v. mai sus tautomeria uracilului) formează cristale incolore, cu p. t. 338°, solubile în apă. Structura uracilului şi a celorlalţi compuşi de mai sus a fost stabilită prin sinteze (v. p. 728). Sub acţiunea acidului azotic concentrat, uracilul trece în 5-*nitrouracil*, utilizat în diferite sinteze.

Citosina (2-hidroxi-4-aminopirimidina) se transformă sub acţiunea acidului azotos în uracil. O sinteză a citosinei a fost formulată mai sus.

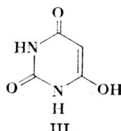
Acidul barbituric şi derivaţii săi. *Acidul barbituric*, 2,4,6-*trihidroxipirimidina* (I) sau în forma tautomeră 2,4,6-*triceto-hexahidropirimidina* (II), poate fi considerat ca *ureida ciclică a acidului malonic* sau *malonilureea.*



I



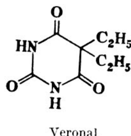
II



III

Acidul barbituric (obţinut de Baeyer, 1864, din aloxan) se prepară din ester malonic şi uree, în modul indicat mai sus. Acidul barbituric se dizolvă uşor în apă caldă, greu în apă rece. Încălzit la temperatură înaltă, se descompune fără a se topi. Prin hidroliză cu baze, acidul barbituric se desface în acid malonic, bioxid de carbon şi amoniac. Reacţia aceasta este o indicaţie pentru caracterul nearomatic al acestui compus. Grupa CH_2 din poziţia 5 (formula II) se bucură de o mare reactivitate, comparabilă cu aceea a grupei CH_2 din esterul malonic. Astfel, prin acţiunea acidului azotos, această grupă se nitrozează, obţinîndu-se *acidul* 5-*izonitrozobarbituric (acidul violuric).*

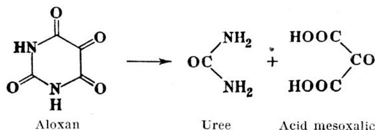
Acidul barbituric este un acid de 5—6 ori mai tare decît acidul acetic ($K_a = 10{,}5 \cdot 10^{-5}$). De asemenea acidul 5-etilbarbituric este un acid relativ tare ($K_a = 3{,}8 \cdot 10^{-5}$), în timp ce acidul 5,5-dietilbarbituric este un acid mult mai slab ($K_a = 3{,}7 \cdot 10^{-8}$). Rezultă din aceste date că aciditatea acidului barbituric este determinată de existența unui atom de hidrogen la atomul de carbon din poziția 5, în timp ce în acidul 5,5-dietilbarbituric (întocmai ca și în acidul parabanic) aciditatea depinde numai de grupele NH. Rezultă de aici că acidul barbituric are forma enolică III, acidul 5,5-dietilbarbituric neputînd deriva firește decît de la formula II.



Veronal

Acidul 5,5-dietilbarbituric sau *veronalul* (E. Fischer și von Mering, 1903), primul hipnotic barbituric utilizat, se obține prin condensarea esterului acidului dietilmalonic cu uree, în soluție etanolică de etoxid de sodiu. Pornind de la diferiți esteri malonici disubstituiți (cu grupe alchil sau cicloalchil) s-au preparat un număr mare de medicamente barbiturice, mult utilizate ca hipnotice și sedative. *Acidul 5-etil-5-fenilbarbituric* sau *luminalul*, de mare valoare terapeutică, conține un rest aromatic.

Aloxanul și compuși înrudiți. Compusul cel mai bogat în oxigen din această serie, *aloxanul (tetraceto-hexahidropirimidina)* (Liebig și Wöhler, 1838), se obține prin oxidarea acidului uric cu acid azotic, cu clor sau cu brom. Reacția aceasta este și astăzi cea mai comodă metodă de preparare. Structura aloxanului rezultă din reacția de hidroliză:



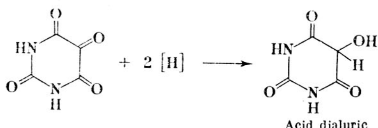
Aloxan Uree Acid mesoxalic

Aloxanul este deci ureida ciclică a acidului mesoxalic.

Aloxanul se dizolvă foarte ușor în apă și cristalizează din aceasta cu patru molecule de apă, dintre care trei se îndepărtează ușor la încălzire, și sînt probabil molecule de apă de cristalizare, iar a patra nu părăsește molecula decît în vid înalt, la 200°. Se admite că această moleculă de apă din urmă este legată chimic, la fel ca în acidul mesoxalic. În stare anhidră, aloxanul apare în formă de cristale galben-verzui (obținute prin sublimare; p. t. 256°). Acestea se combină repede cu apa, devenind incolore; la fel se adiționează și alcoolii.

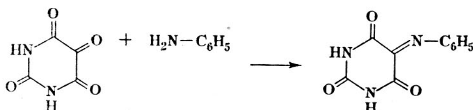
Aloxanul este o substanță reactivă. Se reduce ușor și prin urmare este un agent oxidant; pune în libertate iod din iodura de potasiu și oxidează albul de indigo, dînd indigo.

Prin reducere energică, aloxanul trece în *acidul dialuric :*



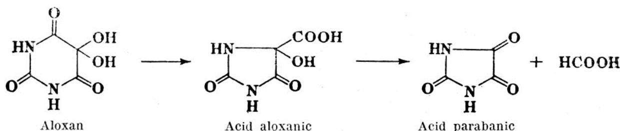
Prin reducere mai blîndă se obține o combinație moleculară a acidului dialuric cu aloxanul, *aloxantina.*

Grupa carbonilică din poziția 5 a aloxanului este deosebit de reactivă; ea dă naștere unei oxime și reacționează ușor cu aminele, formînd combinații de tipul bazelor Schiff (azometine) colorate:

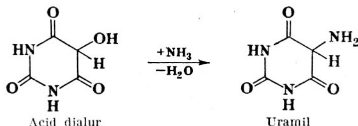


Această grupă carbonilică se condensează de asemenea cu cetone, cum este acetofenona, dînd produși de tip aldolic.

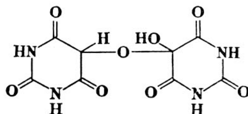
La fierberea soluției apoase (și chiar la conservare în stare cristalizată), aloxanul suferă o curioasă reacție de oxido-reducere prin care se formează aloxantină, acid parabanic și bioxid de carbon. În această reacție se produce întîi o transpoziție benzilică a aloxanului. Hidroxi-acidul, numit *acid aloxanic,* care se formează astfel, elimină apoi acid formic trecînd în *acid parabanic.* Acidul formic reduce, în sfîrșit, o parte din aloxan la acid dialuric, care dă aloxantină (v. în continuare):



Acidul dialuric, menționat mai sus, este acidul 5-hidroxibarbituric sau ureida acidului tartronic. Grupa alcoolică a acestei combinații se bucură de o mare reactivitate; prin încălzire cu o soluție de clorură de amoniu, se formează *uramilul :*



Aloxantina este un produs de adiție cristalizat, greu solubil, al unei molecule de aloxan, cu o moleculă de acid dialuric. Modul de legare al celor două componente este poate acela al unui semiacetal:



Aloxantină

În orice caz, legătura dintre aloxan și acidul dialuric în aloxantină este slabă. În soluție apoasă, aloxantina este în parte disociată în componente, pînă la echilibru.

Aloxantina se formează și prin reducerea blîndă (de ex. cu sulfură de amoniu) a aloxanului, sau prin oxidarea acidului uric în anumite condiții. Apare în unele plante, de ex. în bob și în măzăriche.

Prin tratare cu amoniac aloxantina se transformă într-un compus roșu-purpuriu, numit *murexid*. Reacția servește pentru recunoașterea purinelor, care întîi se oxidează cu acid azotic diluat, pînă la aloxantină.

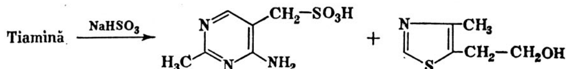
Tiamina sau aneurina (vitamina B_1) și cocarboxilaza. Așa-numitul *complex al vitaminelor B* cuprinde o grupă de substanțe de importanță esențială pentru viață: vitaminele B_1 și B_2, piridoxina, amida acidului nicotinic, acidul pantotenic, vitamina B_{12}, acidul folic, inozitolul și biotina. După cum s-a mai spus (p. 273), substanțele acestea nu sînt înrudite chimic; toate sînt solubile în apă și sînt componente ale unor coenzime (v. p. 771).

Cercetarea vitaminelor B își are originea în încercările de a combate o maladie răspîndită înainte în Asia orientală, numită beri-beri. Încă din anul 1882 Tokaki a observat că simptomele acestei maladii apar la pacienții a căror hrană exclusivă este orezul decorticat. Maladia se manifestă, între altele, prin tulburări nervoase (polineurită), prin tulburări ale funcțiunii inimii și prin afecțiuni ale pielei. Simptome similare pot fi produse și experimental, la animale (găini, porumbei sau șoareci), prin hrănirea lor cu orez decorticat. La animalele tinere, supuse acestui regim, se observă și o încetare a creșterii. Îmbolnăvirea aceasta se vindecă printr-o substanță care se găsește, în foarte mici cantități, în învelișul argintiu al bobului de orez. Îmbolnăvirea este deci o avitaminoză, iar vitamina respectivă s-a numit vitamina B. Ea se găsește în legumele verzi, în drojdia de bere, în mușchii și în organele animalelor.

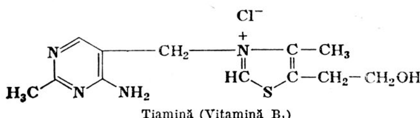
S-a descoperit mai tîrziu că vitamina B nu este o substanță unitară, ci un amestec de cel puțin două substanțe active: o vitamină antineuritică sau vitamina B_1 și o vitamină a creșterii, vitamina B_2. S-a stabilit în sfîrșit că acest amestec, numit curent „complexul vitaminei B”, conține în realitate cel puțin opt vitamine.

Vitamina B_1, numită și *tiamină* sau *aneurină*, izolată cristalizată din tărîța orezului (Jansen, 1926) și din drojdie (Windaus), este mult răspîndită în concentrație mică în vegetale și în țesuturile animale.

Structura vitaminei B_1 a fost determinată prin tratare cu sulfit acid de sodiu, care rupe molecula într-un acid sulfonic al 2,5-dimetil-4-amino-pirimidinei și 4-metil-5-hidroxietil-tiazol:

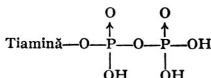


Sinteza tiaminei a fost realizată pe mai multe căi (independent de Williams, Andersag, Westphal și Grewe) și se efectuează astăzi industrial pe scară mare. Tiamina este o sare (cuaternară) de tiazoliu, cu formula:



Tiamină (Vitamină B_1)

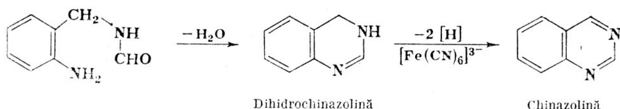
Tiamina servește organismului animal ca precursor al unei importante coenzime, *cocarboxilaza.* Aceasta a fost izolată în stare cristalizată din drojdia de bere; ea este esterul tiaminei, cu acid pirofosforic, la grupa de alcool primar (K. Lohmann, 1937):



Cocarboxilaza este coenzima reacției de decarboxilare a acidului piruvic, una din reacțiile intermediare ale fermentației alcoolice ce duce la acetaldehidă și bioxid de carbon. Enzima (proteina specifică a) reacției de decarboxilare a acidului piruvic, *carboxilaza,* se găsește de asemenea în drojdie (alături de ioni de magneziu, necesari reacției). Cocarboxilaza mai catalizează și transformarea dehidrogenantă a acidului piruvic în acid acetic și bioxid de carbon (v. p. 258). Pentru efectuarea acestei reacții, cocarboxilaza are nevoie de o altă enzimă, *oxidaza acidului piruvic.* Numele de cocarboxilază este deci impropriu; cocarboxilaza este de fapt o coenzimă a acidului piruvic în multe reacții ale sale; în fiecare din aceste reacții intervine însă o altă enzimă (proteină). Drojdia nu conține enzima numită oxidază piruvică, iar țesuturile animale nu conțin carboxilază; așa se explică faptul că degradarea hexozelor ia un curs diferit în drojdie și în celulele animalelor superioare. Organismele animale nu pot sintetiza tiamină (care este deci o vitamină pentru aceste organisme), dar pot transforma tiamina în pirofosfatul ei. Cînd lipsește vitamina B_1 din hrană se observă o creștere a concentrației acidului piruvic în țesuturi și apar simptomele avitaminozei B_1 (v. p. 273).

Grupa chinazolinei. *Benzopirimidina* sau *chinazolina* este izomeră cu cinolina, ftalazina și chinoxalina (v. acolo). Chinazolinele se obțin sintetic

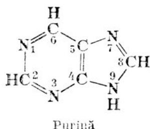
prin mai multe metode, de exemplu din N-formil-*o*-nitro-benzilamină, respectiv din amina rezultată prin reducerea acesteia:



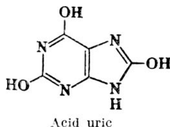
Chinazolina (p. t. 48°; p. f. 243°) este un compus incolor, stabil, cu caracter bazic, ce dă o sare cuaternară cu iodură de metil. Prin reducere cu sodiu și alcool trece în dihidrochinazolină, iar cu o soluție de acid cromic în acid acetic suferă oxidare la grupa CH vecină cu inelul benzenic, dînd 4-hidroxi-chinazolina (4-ceto-dihidrochinazolina).

4. GRUPA PURINEI

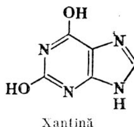
Grupa purinei cuprinde produși naturali de importanță fundamentală pentru fiziologia animală și vegetală. O amino-purină, *adenina*, și o hidroxi-amino-purină, *guanina*, sînt componente ale *acizilor nucleici*, compuși macromoleculari ce nu lipsesc din nici o celulă vie. Prin desaminarea și oxidarea biologică a adeninei și guaninei se formează trei hidroxi-purine: *acidul uric*, *xantina* și *hipoxantina*, de asemenea mult răspîndite în natură. De la adenină, în sfîrșit, derivă o grupă de compuși de cea mai mare importanță: *acidul adenosin-trifosforic*, *codehidrazele* și *diaforazele*.



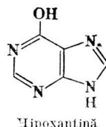
Purină



Acid uric



Xantină

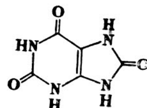


Hipoxantină

Acidul uric a fost descoperit de Scheele (1776), în pietre din vezica urinară și a fost cercetat, alături de alte purine, de Liebig și Wöhler (1837), de Baeyer (1863) și în sfîrșit de Emil Fischer (începînd din 1881). *Purina*, compusul de bază al întregii grupe, a fost preparată din acid uric, de E. Fischer (1899), dar se găsește și în natură.

Purina, după cum se vede din formula de mai sus, conține un sistem biciclic condensat, compus dintr-un inel pirimidinic și un inel imidazolic. Întocmai ca pirimidina și imidazolul, purina are caracter aromatic; acest caracter este însă mult atenuat în hidroxi-purine și în amino-purine, așa cum s-a arătat mai sus la hidroxi-pirimidine.

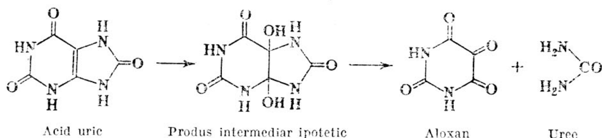
Tautomeria lactam-lactimică, discutată la pirimidine, se manifestă în mod similar şi la purine. Spectrele în infraroşu şi în ultraviolet ale hidroxipurinelor duc la concluzia că acestea au structura —CO—NH— (Brown şi Mason, 1957). Dimpotrivă amino-purinele există în forme lactimice. Analiza cristalografică cu raze X a adeninei, printr-o metodă Fourier perfecţionată care permite determinarea poziţiei atomilor de hidrogen, a arătat că acest compus are structură aromatică (cu grupe NH_2) ca în formula de la pagina 743 (W. Cochran, 1951). În cele ce urmează ne folosim, după convenienţă, fie de forma lactamică, fie de cea lactimică.



Acid uric (formulă lactamică)

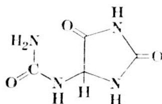
Pe de altă parte, datorită tautomeriei azolilor, locul atomului de hidrogen rămîne nehotărît între poziţiile 7 şi 9. (În mod arbitrar se atribuie, în această carte, atomului de hidrogen imidazolic poziţia 9 şi, în consecinţă, se scrie dubla legătură între poziţiile 7 şi 8, prin analogie cu formulele nucleozidelor, v. mai departe.)

Degradarea oxidativă a acidului uric. La stabilirea structurii acidului uric au servit reacţii de oxidare. În soluţie acidă, cu acid azotic sau cu clorat de potasiu şi acid clorhidric, se formează *aloxan:*

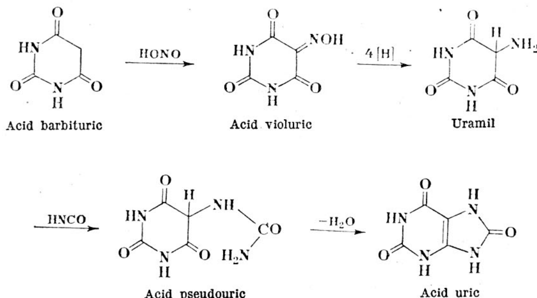


După cum se vede, la oxidarea în mediu acid se păstrează inelul pirimidinic şi se rupe cel imidazolic. Intermediar se admite formarea unui glicol, a cărui moleculă se rupe apoi.

Prin oxidare cu permanganat, în mediu neutru sau alcalin, se obţine *alantoina*, un derivat al hidantoinei, cu inel imidazolic. În aparenţă se deschide inelul pirimidinic şi se conservă inelul imidazolic. Mecanismul de reacţie este însă mai complicat.


Alantoină

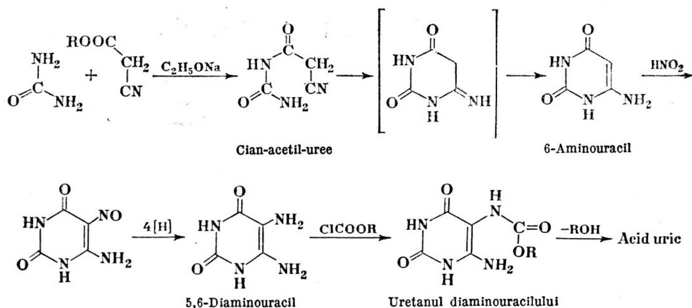
Sinteze. 1. O veche sinteză a acidului uric porneşte de la acidul barbituric şi trece prin următoarele stadii, uşor de înţeles:



Acid barbituric — Acid violuric — Uramil — Acid pseudouric — Acid uric

Sinteza de mai sus a fost efectuată de Baeyer (1863), pînă la acidul pseudouric; închiderea ciclului imidazolic a fost realizată de E. Fischer (1895), prin topire cu acid oxalic sau încălzire cu acid clorhidric.

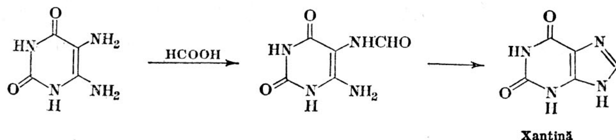
2. *Sinteza nucleului purinic după W. Traube* (1900). *Acidul uric.* Se condensează întîi uree cu esterul acidului cianacetic, în prezenţă de etoxid de sodiu; produsul obţinut se ciclizează cu alcalii, se nitrozează şi se reduce, obţinîndu-se 5,6-*diaminouracil.* Pentru a obţine acidul uric, diaminouracilul se condensează cu cloroformiat de etil ($R = C_2H_5$):



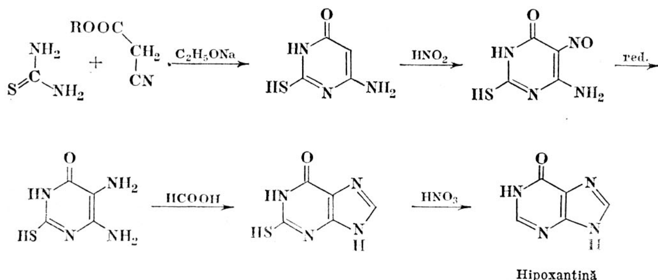
Cian-acetil-uree — 6-Aminouracil — 5,6-Diaminouracil — Uretanul diaminouracilului

O serie de variante ale sintezei Traube duc la diferite purine.

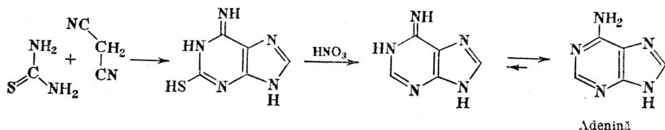
3. *Xantina.* Condensînd 5,6-diaminouracil cu acid formic se obţine un formil-derivat a cărui sare de sodiu trece prin încălzire în xantină:



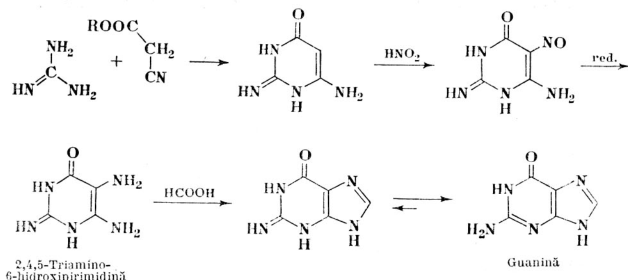
4. *Hipoxantina.* Din tiouree cu ester cianacetic se obţine întîi 2-tio-4-amino-6-hidroxipirimidina. Aceasta se transformă pe calea indicată mai jos într-o tio-hidroxipurină. Eliminarea oxidativă a grupei SH duce la hipoxantină:



5. *Adenina* se obţine înlocuind în sinteza de mai sus esterul cianacetic prin nitrilul malonic:



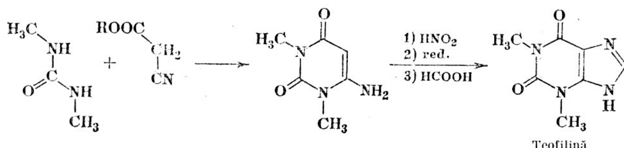
6. *Guanina* se formează folosind în sinteza nr. 4 de mai sus, în loc de tiouree, guanidină:



2,4,5-Triamino-6-hidroxipirimidină

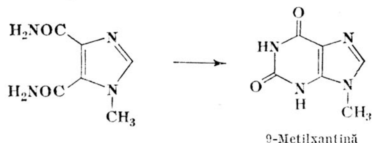
Guanină

7. *Metil-xantine.* Aplicată la metiluree, sinteza Traube duce la derivați alchilați ai xantinei, cum este de exemplu *teofilina:*



Teofilină

8. Spre deosebire de sintezele menționate pînă acum, care pornesc de la un derivat pirimidinic căruia i se atașează un inel imidazolic, următoarea sinteză folosește ca materie primă un derivat de imidazol și anume o diamidă, care este supusă unei degradări Hofmann (v. și p. 730) (Baxter, Spring, 1945):



9-Metilxantină

Metoda aceasta a fost aplicată la sinteza unor 9-glucozido-xantine (nucleozide) (Todd, 1950).

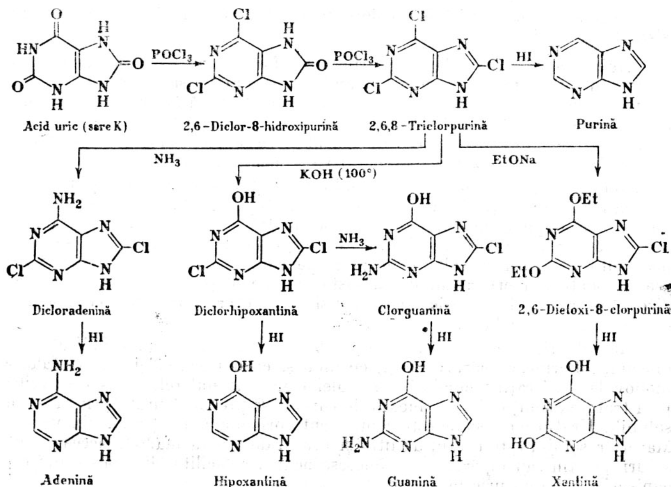
Transformări reciproce ale purinelor. 1. *Triclorpurina.* Prin tratarea uratului de potasiu cu oxiclorură de fosfor se obține 8-hidroxi-2,6-diclorpurina. Prin încălzirea acestui compus cu un exces de oxiclorură de fosfor se obține

2,6,8-*triclorpurina* (p. t. 188°). În acest compus, atomul de clor din poziția 6 este cel mai reactiv față de baze; după el urmează cel din poziția 2. Acești atomi de clor pot fi ușor înlocuiți pe rînd cu grupe OH, OC_2H_5, NH_2 etc. Atomul Cl din poziția 8 poate fi înlocuit cu OH numai în condiții energice (HCl conc.).

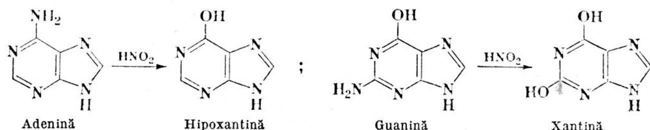
Astfel, prin tratarea triclorpurinei cu KOH la 100° se formează *diclorhipoxantina*; cu C_2H_5ONa se formează 2,6-*dietoxi*-8-*clorpurina*; cu NH_3 se formează *dicloradenina*; în sfîrșit, *diclorhipoxantina*, tratată cu amoniac, dă *clorguanina*. Acești patru compuși clorurați trec prin reducere cu HI în *hipoxantină*, *xantină*, *adenină* și *guanină*, după cum se vede din schema de mai jos (E. Fischer).

Prin reducerea triclorpurinei cu HI se obține 2,6-diiodpurina, care redusă mai departe cu zinc și apă trece în *purină*.

Transformările purinelor



2. Adenina și guanina se transformă prin desaminare cu acid azotos în hipoxantină, respectiv xantină:



Adenină Hipoxantină Guanină Xantină

Aceste reacții se pot realiza și enzimatic.

3. Xantina cuplează la grupa CH din poziția 8 cu clorură de benzendiazoniu, dînd un azo-derivat, care trece prin reducere în 8-aminoxantină. Acest compus dă cu acidul azotos o sare de diazoniu, prin a cărei hidroliză se obține acid uric (H. Fischer).

Reprezentanți mai importanți ai grupei purinelor. *Purina*, recunoscută de E. Fischer (1899) ca substanța de bază a grupei, a fost obținută sintetic de acest cercetător, din triclorpurină, în modul indicat în schema de mai sus. A fost găsită în natură abia în 1953, sub forma unei glicozide, *nebularina* (β-D-ribofuranozida 9-purinei) în ciuperca *Agaricus nebularis*.

Purina formează cristale incolore, p. t. 217°, solubile în apă, neutre, rezistente la oxidare.

Acidul uric, 2,6,8-trihidroxipurina (sau forma tautomeră lactamică), se găsește în mici cantități în sînge, de unde trece în urină și se depune în condiții patologice în pietrele din vezică. Excrementele păsărilor și ale șerpilor sînt bogate în acid uric (cele din urmă conțin pînă la 90%); de asemenea se găsește acid uric în guanoul din insulele Oceanelor sudice (5%). Aceste materiale servesc la izolarea preparativă a acidului uric.

Acidul uric se prezintă ca o pulbere cristalizată, incoloră și inodoră, stabilă față de agenții fizici și chimici. La încălzire, acidul uric nu se topește, dar se descompune la temperatură mai înaltă, fără a sublima (structură betainică, cu sarcini despărțite). Deși conține oxigen în molecula sa, este neașteptat de greu solubil în apă; în apă caldă se dizolvă ceva mai ușor, așa că poate fi recristalizat din aceasta. În alcool și eter este insolubil. Se dizolvă ușor în acid sulfuric concentrat și poate fi precipitat cu apă, neschimbat, din această soluție.

Acidul uric este un acid foarte slab; nu schimbă culoarea indicatorilor obișnuiți. Formează săruri (urați) cu unul și cu doi echivalenți ai metalelor monovalente. Urații secundari ai metalelor alcaline sînt relativ ușor solubili; prin tratarea soluției lor cu bioxid de carbon se precipită urații primari greu solubili. Uratul monosodic este componenta principală a pietrelor din vezică. Mai ușor solubil este uratul de litiu și uratul de piperazină. De aceea, unele săruri de litiu sau piperazină se folosesc pentru a facilita eliminarea, din organism, a acidului uric în exces.

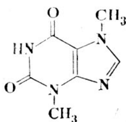
Prin metilare se pot înlocui toți patru atomii de hidrogen ai acidului uric cu grupe metil. Metilarea se poate efectua fie prin tratarea acidului uric cu diazometan, fie a uratului de plumb cu iodură de metil sau cu dimetilsulfat. În toți derivații metilați ai acidului uric, grupele metil sînt legate exclusiv de atomii de azot; prin hidroliza alcalină energică a tetrametilderivatului se obține numai metilamină.

Xantina, 2,6-dihidroxipurina, se găsește în mici cantități alături de acidul uric, în urină și în sînge. A fost descoperită în pietrele din vezică. Se întîlnește, tot în proporție mică, și în plante.

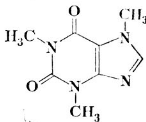
Xantina formează cristale incolore, cu o moleculă de apă. Ca și acidul uric, xantina formează, cu metalele alcaline, săruri greu solubile; ea dă însă naștere cu HCl conc. și unui clorhidrat, hidrolizat de către apă. Spre deosebire de acidul uric, xantina are deci și proprietăți bazice slabe.

Printre *derivații* N-*metilați ai xantinei* se numără cîțiva produși naturali, importanți prin acțiunea lor fiziologică.

Teobromina, 3,7-dimetilxantina, este conținută în boabele de cacao *(Theobroma cacao)*, pînă în proporția de 1,8%. Se poate obține din sarea de plumb a xantinei, prin metilare cu iodură de metil. Teobromina se prezintă ca o pulbere cristalină, cu gust amar (p. t. 351°). Este unul dintre cei mai puternici diuretici cunoscuți. Teobromina fiind greu solubilă, se întrebuințează ca medicament sarea dublă a teobrominei sodate cu salicilatul de sodiu (diuretina).



Teobromină



Cafeină

Teofilina, 1,3-dimetilxantina (p. t. 268°), se găsește, alături de cafeină, în frunzele de ceai. Se prepară sintetic prin metoda Traube, pornindu-se de la dimetilureea simetrică, prin condensare cu ester cianacetic etc. Este, ca și teobromina, un diuretic puternic.

Cafeina, 1,3,7-trimetilxantina, se găsește în boabele de cafea (circa 1%), în frunzele de ceai (pînă la 5%, de unde și numele vechi de teină), în nucile de kola (3%) și în alte plante tropicale.

Cafeina se poate obține prin metilarea xantinei, a teobrominei sau a teofilinei, cu iodură de metil, în soluție apoasă-alcalină. Ea formează cristale cu o moleculă de apă, care se topesc, după deshidratare, la 236°, sublimînd.

Nemaiavînd nici un atom de hidrogen legat de azot, cafeina nu poate forma săruri cu metalele. Bazicitatea ei nu este însă mai mare decît a xantinei. Are proprietăți diuretice mai slabe decît ale dimetilxantinelor, în schimb este un excitant al sistemului nervos central și un stimulent al inimii, întrebuințat în medicină. Cafeina, necesară pentru acest scop, se extrage din ceai și din cafea. Se prepară și industrial, din acid uric.

Hipoxantina, 6-hidroxipurina, se întîlnește des în natură, atît în plante cît și în animale. Se obține, ca și xantina, prin hidroliza acizilor nucleici. Metoda cea mai comodă de preparare pornește de la triclorpurină, care se hidrolizează parțial și se reduce, după cum s-a arătat mai sus.

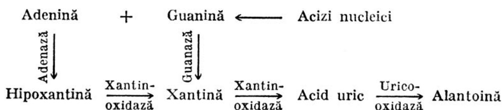
Hipoxantina este o pulbere cristalină, care la încălzire nu se topeşte, ci se descompune. Solubilitatea în apă, deşi mică, întrece pe a xantinei şi pe a acidului uric. Formează săruri atît cu metalele cît şi cu acizii minerali. Aceste săruri nu se hidrolizează cu apa. (După cum se vede, solubilitatea în apă şi bazicitatea cresc în ordinea următoare: acidul uric, xantina, hipoxantina, purina. Aciditatea scade, fireşte, în aceeaşi ordine.)

Adenina, 6-aminopurina, şi *guanina*, 2-amino-6-hidroxipurina, sînt deosebit de interesante prin faptul că sînt componente ale acizilor nucleici şi prin urmare apar în fiecare celulă vie. Adenina este apoi o componentă a unor nucleotide ce împlinesc în organismele vii importante funcţiuni de coenzime. Ambele aceste purine se găsesc şi în stare liberă, dar totdeauna în concentraţii mici, în cele mai variate materiale de provenienţă atît vegetală cît şi animală (în ceai, sfeclă de zahăr, hamei, drojdie de bere, bacterii, în organe cum sînt muşchii, placenta, ficatul, în urină etc.).

Adenina şi guanina sînt compuşi cristalizaţi; încălzite peste 300° se descompun fără a se topi, întocmai ca hidroxi-purinele. În apă sînt greu solubile; în hidroxizii alcalini, cu care formează săruri, se dizolvă însă uşor. Grupa NH_2 determină, pe de altă parte, şi proprietăţi slab bazice.

Metabolismul purinelor. Omul elimină zilnic 0,3—0,6 g de acid uric, provenit în parte din purinele conţinute în hrană (acid uric exogen), în parte din degradarea normală a adeninei şi a guaninei provenite din acizii nucleici, prin hidroliză (acid uric endogen).

Adenina şi guanina suferă întîi o desaminare, sub influenţa unor enzime specifice (desaminaze), numite *adenază* şi *guanază*, transformîndu-se în hipoxantină, respectiv în xantină. Acestea apar în cantităţi mici şi în urină. Cea mai mare parte din hipoxantină şi xantină este însă oxidată în acid uric, sub acţiunea unei enzime mult răspîndite în organismul animal, *xantin-oxidaza.* Degradarea oxidativă şi hidrolitică a amino-purinelor este rezumată în următoarea schemă:



Această schemă nu este realizată în întregime decît în unele ţesuturi animale, de exemplu în ficatul bovinelor. Dintre mamifere numai omul şi maimuţele superioare (primatele) elimină acid uric, ca produs final al metabolismului purinelor, în modul schiţat mai sus. Celelalte mamifere, unele insecte (dipterele) şi gasteropodele oxidează mai departe acidul uric pînă la alantoină, cu ajutorul unei enzime *urico-oxidaza* (uricaza), care lipseşte omului şi maimuţelor. Peştii oxidează chiar alantoina la acidul alantoic, $H_2N-CO-NH-CH(COOH)NH-CO-NH_2$.

Toate animalele, fireşte şi plantele, sintetizează adenina şi guanina necesară construcţiei acizilor nucleici proprii. Aceste purine se degradează şi se elimină apoi în modul indicat mai sus. Unele specii animale sintetizează însă acid uric în mari cantităţi, cu un alt scop, şi anume ele transformă în acid uric, pentru a-l elimina sub această formă, tot amoniacul provenit din desaminarea normală a amino-acizilor lor. Din această categorie a animalelor, numite uricotelice, fac parte: păsările, unele reptile şi insectele (cu excepţia dipterelor). După cum se ştie, o altă vastă categorie de animale, numite ureotelice (mamiferele şi majoritatea nevertebratelor terestre) elimină azotul sub formă de uree, pe care o sintetizează printr-un mecanism special. Există în sfîrşit o a treia categorie, aceea a animalelor amonotelice, printre care se numără peştii şi nevertebratele acvatice, care elimină azotul provenit din metabolismul proteinelor sub formă de amoniac; în condiţiile de viaţă ale acestor animale, amoniacul (toxic) este imediat diluat de apa înconjurătoare.

5. ACIZI NUCLEICI. COENZIME NUCLEOTIDICE

Acizii nucleici sînt componente nelipsite ale tuturor celulelor vii, remarcabile pe de o parte prin aptitudinea lor de a se reproduce întocmai (de a se duplica), pe de altă parte prin participarea lor la sinteza biologică a proteinelor. Datorită lor, diviziunea celulară duce la celule identice. Acizii nucleici sînt deci sediul caracterelor ereditare care asigură identitatea în timp a indivizilor și a speciilor.

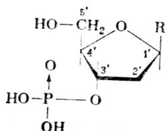
În general acizii nucleici sînt legați slab de proteine sub formă de nucleoproteide (p. 438). Se extrag din materialele biologice cu apă, cu soluții saline sau cu soluții de detergenți (care denaturează proteinele însoțitoare). În cursul operațiilor de izolare și purificare se produc ușor ruperi de molecule. S-au pus la punct tehnici de microdisecție ale celulelor, care permit o mai bună separare a acizilor nucleici. Greutățile moleculare se determină cu ultracentrifuge.

Acizii nucleici sînt compuși macromoleculari, rezultați prin împreunarea (policondensarea) unor unități mai simple numite *nucleotide* (sau *mononucleotide*). Acizii nucleici sînt deci niște *polinucleotide*. Nucleotidele, la rîndul lor, sînt compuse din: *a.* o bază purinică sau pirimidinică; *b.* o monozaharidă și anume o pentoză; *c.* un rest de acid fosforic, esterificat cu unul din hidroxilii pentozei.

Acizii nucleici pot fi transformați în nucleotide prin hidroliză blîndă cu amoniac diluat sau cu enzime numite *nucleaze*. Unele dintre acestea au fost izolate pure și structura lor a fost determinată (v. ribonucleaza, la „Proteine" și la „Enzime și reacții enzimatice"). Prin hidroliza acizilor nucleici sau a nucleotidelor, cu amoniac mai concentrat (sau a celor din urmă cu nucleotidaze), se îndepărtează restul de acid fosforic și se obțin *nucleozide*, compuse numai din baza purinică sau pirimidinică și pentoză (de ex. adenosină, guanosină, citidină, uridină etc.). Nucleotidele sînt deci acizi nucleozid-fosforici.

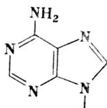
Sînt două tipuri de acizi nucleici, *acizii desoxiribonucleici* (DNA), care apar în nucleele celulelor și *acizii ribonucleici* (RNA), care se găsesc (mai ales) în plasma celulară.

Monozaharida din DNA este 2-desoxi-D-riboza, iar aceea din RNA este D-riboză (p. 246). În DNA se găsesc două baze purinice, adenina (A) și guanina (G), și două baze pirimidinice: citosina (C) și timina (T) (și uneori și 5-metilcitosină). În RNA se găsesc aceleași baze purinice ca în DNA, și de asemenea se găsește citosină. În locul timinei apare însă uracilul (U) (p. 733).

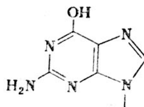


O desoxiribonucleotidă (de ex. acid adenosin-3'-fosforic, cînd R = un rest de adenină)

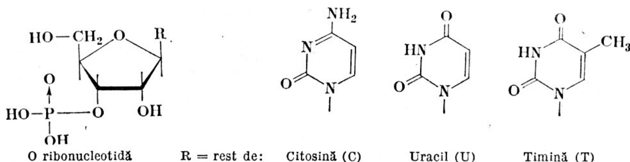
R = rest de:



Adenină (A)



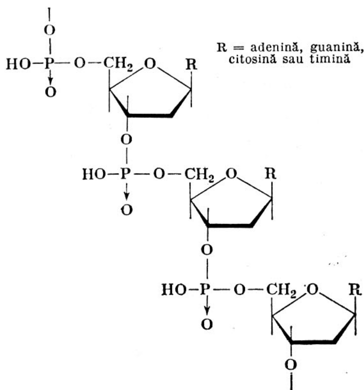
Guanină (G)



O ribonucleotidă R = rest de: Citosină (C) Uracil (U) Timină (T)

Resturile de pentoze sînt conținute în nucleotide în formă furanozică (ceea ce s-a dovedit prin metoda metilării, ca la monozaharide; Levene, 1932). Bazele purinice și pirimidinice sînt legate prin unul din atomii lor de azot de carbonul din poziția 1′ al pentozei (legături β-glicozidice). Nucleotidele sînt deci N-glicozide, ceea ce s-a stabilit întîi prin spectrele în ultraviolet (Gulland, 1932) și s-a dovedit apoi prin sinteze (Todd, Baddiley, 1946).

În catena acizilor nucleici, mononucleotidele sînt unite între ele prin hidroxilii din pozițiile 3′ și 5′ ale pentozei, așa cum se arată în formula următoare (A. R. Todd, 1952). Există enzime care cliveazǎ acizii nucleici la legătura de la $C^{5\prime}$, dînd mononucleotide fosforilate la $C^{3\prime}$, cum sînt cele formulate mai sus; alte enzime dau naștere la nucleotide fosforilate la $C^{5\prime}$.



Porțiune din macromolecula unui acid nucleic (DNA)

Acizii desoxiribonucleici din mamifere au greutăți moleculare de $6-8\times10^6$; dintr-un bacteriofag a fost izolat un DNA cu gr. mol. 120×10^6, iar din bacteria *Escherichia coli* un altul cu gr. mol. 1000×10^6. Așadar macromole-

culele de DNA de diferite proveniențe conțin de la cîteva mii pînă la cîteva milioane de resturi de mononucleotide. Asemenea particule uriașe pot fi văzute sub formă de fire lungi, în fotografii luate cu microscopul electronic.

DNA poate fi obținut sub formă de fibre orientate. Spectrul de raze X al acestora prezintă o perioadă de identitate de 3,4 Å, ceea ce indică o structură în care resturile plane de purine și pirimidine (R în formula de mai sus) sînt situate perpendicular pe axa fibrei, suprapuse ca monedele într-un fișic; inelele de pentoză sînt în planuri paralele cu axa fibrei (Wilkins, 1957). Două asemenea catene sînt răsucite în forma unei duble elice, avînd o axă comună (Watson și Crick, 1953) (fig. 45). Ambele elice sînt de dreapta și au 10 resturi de nucleotide pe spiră, iar diametrul moleculei este 20 Å. O a treia elice proteinică este înfășurată probabil paralel cu celelalte două și are rolul să protejeze această construcție labilă.

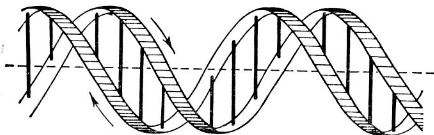


Fig. 45. Dublă elice de DNA.

În acest model de DNA, cele două elice sînt orientate cu resturile de pirimidină și purină spre interior, așa că fiecare rest de pirimidină stă în fața unui rest de purină și este legat de acesta prin legături de hidrogen (două între A și T, trei între G și C; fig. 46).

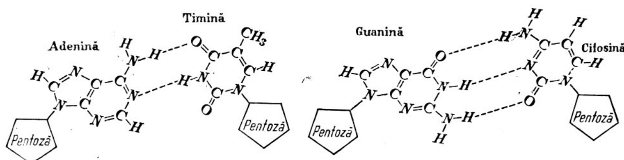


Fig. 46. Schemă indicînd legăturile de hidrogen dintre bazele pirimidinice și purinice din două catene paralele de acizi nucleici.

Unui rest de adenină (A) dintr-o elice îi corespunde în elicea paralelă unul de timină (T), iar unui rest de guanină (G) îi corespunde un rest de citosină (C). Cum perechile de resturi purinice și pirimidinice ce se pot lega între ele sînt limitate la două (A···T și G···C), unei anumite succesiuni a

resturilor purinice şi pirimidinice dintr-o elice îi corespunde o succesiune exact determinată în cealaltă; cele două elice sînt complementare şi au sens opus (fig. 47).

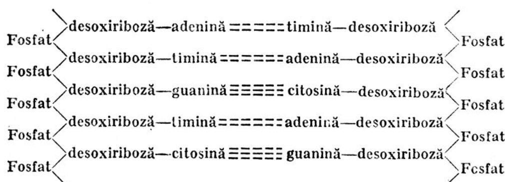


Fig. 47. Împerecherea resturilor de purine şi pirimidine între cele două catene ale dublei elice de DNA.

Acidul ribonucleic (RNA) se găseşte mai ales în plasma celulară (citoplasmă), dar apare, în cantitate mică, şi în nuclee. În citoplasmă RNA se întîlneşte în (cel puţin) două forme, o formă solubilă, de greutate moleculară mică, şi o formă insolubilă, de greutate moleculară mare. Aceasta din urmă este localizată în anumite particule ale celulei, numite *ribosomi* (microsomi), care în afară de RNA nu conţin decît proteine; ei sînt sediul sintezei proteinelor.

S-a arătat mai sus că în compoziţia RNA intră două pirimidine şi două purine. Proporţia dintre acestea (şi fireşte şi succesiunea lor în catenă) par să difere mult între diferitele ţesuturi ale aceluiaşi animal, dar ţesuturile similare ale unor animale diferite au o compoziţie asemănătoare. RNA, în special formele ce compun virusurile şi formele solubile din celulele animalelor superioare, sînt compuse din catene simple (nu din elice duble ca DNA). Conform rezultatelor unor cercetări, există o largă varietate de RNA în natură (v. mai departe). A fost stabilită succesiunea completă a unui RNA (RNA pentru transferul alaninei). Catena este construită din 77 de nucleotide, printre care unele diferite de cele obişnuite (de ex. a fost identificată o dihidrouridină) (Holley, 1965). De asemenea a fost stabilită succesiunea nucleotidelor din doi RNA de transfer pentru serină. Ambii se compun din 84 nucleotide, dintre care 13 sînt de un tip neobişnuit (şi se deosebesc prin trei dintre nucleotidele lor) (Zachan, 1966).

Despre gene şi sinteza biologică a proteinelor. Atenţia biologilor a fost atrasă de mult de faptul că celulele vii dau naştere prin diviziune la celule identice lor, posedînd proteine, în special enzime, identice cu acelea din celula mamă. În modul acesta este asigurată identitatea indivizilor în timp. Este de asemenea cunoscut că anumite caractere ale organismelor se transmit ereditar, ceea ce asigură perpetuarea speciei. Se mai ştie că această continuitate a caracterelor indivizilor şi ale speciei este legată de anumite componente ale nucleelor celulelor, cu forma de benzi alungite, care fixează deosebit de uşor coloranţii organici (ceea ce a ajutat la descoperirea lor prin observaţii microscopice); din cauza aceasta au fost numite *cromosomi* (v. şi p. 438). S-a putut stabili, în sfîrşit, că anumite caractere ereditare sînt localizate în anumite segmente

bine delimitate ale cromosomilor, care au fost numite *gene*. Constatarea că materialul genetic (cromosomii, deci implicit şi genele) este constituit din acizi desoxiribonucleici (DNA) şi progresele făcute în cunoaşterea structurii acestor compuşi au condus la o înţelegere mai bună (deşi încă departe de a fi completă) a fenomenului eredităţii. Aici trebuie să ne mărginim la o foarte sumară descriere.

Genele îndeplinesc o dublă funcţiune. Pe de o parte, ele se reproduc dînd naştere unor copii identice lor (duplicare), care apar în noile celule formate; pe de altă parte, ele joacă un rol în sinteza biologică a proteinelor, fiecare genă determinînd formarea unei anumite proteine, cu structură şi activitate biologică specifică. S-a dedus de aici că genele, sau mai corect acizii desoxiribonucleici (DNA) cu care acestea au fost identificate, sînt sediul unor informaţii genetice, pe care le transmit fie noului acid desoxiribonucleic căruia îi dau naştere (conservarea informaţiei), fie acizilor RNA implicaţi în sinteza proteinelor specifice fiecărui ţesut (utilizarea informaţiei). Un cromosom constă dintr-o dublă elice de DNA, lungă de 700—900 μ.

Potrivit teoriei Watson-Crick schiţată mai sus, informaţia conţinută într-o elice dublă de DNA constă în succesiunea exact determinată a perechilor de pirimidine-purine. Informaţia genetică este deci scrisă într-un alfabet de patru litere (A—T, T—A, G—C şi C—G). Duplicarea unui DNA se produce astfel încît cele două elice care îl compun se despart şi fiecare din ele funcţionează ca un tipar sau o matrice pentru o nouă elice de DNA. Cele două duble elice de DNA care iau naştere sînt compuse fiecare dintr-o elice veche şi una nouă. În figura 48 se arată cum elicea dublă iniţială se desface (sub acţiunea unei enzime), începînd de jos, şi cum fiecare ramură fixează succesiv acea mononucleotidă din soluţie care corespunde purinei sau pirimidinei de la punctul de ramificare.

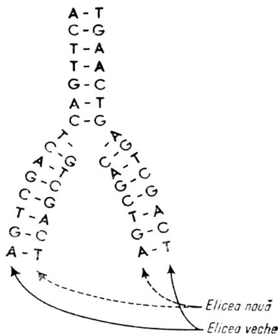


Fig. 48. Schema procesului de duplicare a unei elice duble de DNA. (Literele reprezintă cele patru purine şi pirimidine din DNA.) Lungimea catenei poate atinge 50 Å.

Concepţia aceasta despre diviziunea DNA a fost verificată folosind bacterii al căror DNA a fost marcat complet şi uniform cu ^{15}N (prin adăugare de purine şi pirimidine marcate în cultura iniţială a bacteriei; acestea sînt folosite de bacterie ca precursori; după mai multe generaţii marcarea este completă). Dacă se creşte apoi o astfel de bacterie într-un mediu conţinînd numai ^{14}N, un timp suficient pentru ca DNA total să se dubleze, s-a găsit că fiecare elice dublă de DNA nou format este compusă dintr-o catenă marcată cu ^{15}N şi o catenă nouă conţinînd numai ^{14}N (Meselson şi Stahl, 1958) (fig. 49).

A fost realizată o sinteză *in vitro* a unui DNA cu ajutorul unei enzime (o polinucleotid-fosforilază) izolată din *Escherichia coli* (Kornberg, 1957). Drept materie primă serveşte un amestec al celor patru acizi nucleozid-5′-trifosforici (conţinînd cele patru baze purinice şi pirimidinice

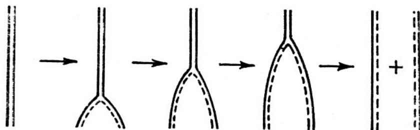


Fig. 49. Duplicarea unei elice duble de DNA. Liniile pline reprezintă elicea mamă, marcată cu ^{15}N, cele punctate elicea nouă, conţinînd numai ^{14}N.

naturale); se elimină pirofosfat. Pentru ca sinteza să aibă loc trebuie să fie prezentă o cantitate mică de DNA natural, care serveşte ca *tipar* pentru molecule noi similare. Sinteza nu are loc decît dacă sînt prezente toate cele patru baze necesare pentru construcţia DNA respectiv şi încetează atunci cînd una din baze este consumată. Figura 50 redă schematic sinteza unui RNA după un tipar de DNA.

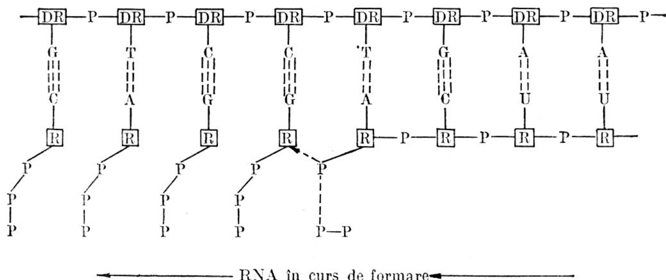


Fig. 50. Reprezentarea schematică a unei sinteze de RNA după un tipar de DNA (DR = = desoxiriboză; R = riboză; P = rest de acid fosforic). Acizii nucleozid-5′-trifosforici se fixează prin două sau trei legături de hidrogen, de baza purinică sau pirimidinică corespunzătoare. Se stabilesc apoi legăturile dintre R şi P, folosindu-se energia înmagazinată în restul de trifosfat.

Genele din cromosomii nucleari conţin, după cum s-a mai spus, informaţia genetică sau *codul genetic* care determină *sinteza proteinelor*. Aceste sinteze au loc în ribosomii localizaţi în afara nucleelor, în plasma celulară, şi constituiţi, după cum s-a mai spus, din acizi ribonucleici, numiţi *r*-RNA, şi proteine specifice. Informaţia este transmisă de la gene (DNA) la ribosomi, prin RNA solubil, de greutate moleculară mică, aşa-numitul RNA-*mesager* (Monod şi Jacob, 1961). Sinteza acestui *m*-RNA are loc într-un mod similar duplicării; dubla elice de DNA se desface parţial şi una din catenele sale serveşte ca tipar. În catena de RNA care ia naştere, desoxiriboza este înlocuită cu riboză, iar în dreptul adeninei din DNA apare, în loc de timină, uracil (de ex. succesiunea TGAACT din DNA devine ACUUGA în RNA). Sinteza este catalizată de enzima RNA-polimeraza. Un al treilea tip de RNA implicat în sinteza proteinelor este RNA *de transfer* (*t*-RNA), care transportă amino-acidul spre ribosomi, unde are loc sinteza proteinei. Pentru fiecare amino-acid, RNA este specific. Ordinea în care *t*-RNA aduce şi eliberează amino-acidul este hotărîtă de *m*-RNA.

Proteinele sînt compuse însă, în marea lor majoritate, din 20 de amino-acizi, aşezaţi într-o succesiune bine determinată în catena polipeptidică. Se pune întrebarea: cum este determinat locul fiecăruia din cei 20 amino-acizi în catenă, pe baza unui cod genetic scris cu un alfabet de numai patru litere?

Cercetarea amănunţită a acestor probleme a dus la concluzia că încorporarea unui anumit amino-acid într-o catenă polipeptidică este determinată de o succesiune definită de trei baze pirimidino-purinice în catena de RNA-mesager. Cum sînt posibile 64 de combinaţii diferite ale celor patru baze

luate cîte trei (cuvintele codului; codoni) și numai 20 de amino-acizi, trebuie să admitem că unui anumit amino-acid îi corespund mai mulți codoni. De exemplu pentru alanină corespund următoarele succesiuni de baze: GCU, GCC, GCA, și GCG. Deci codul genetic înscris în DNA este „transcris“ în catena de RNA-mesager și este „tradus“ apoi într-o succesiune specifică de amino-acizi care constituie catena proteinei.

Tabela 30 arată codonii corespunzători diferiților amino-acizi.

Tabela 30

Codul genetic în sinteza proteinelor

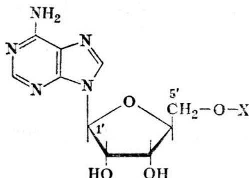
Poziția întîia	Baza pirimidinică sau purinică din: Poziția a doua				Poziția a treia
	U	C	A	G	
U	Fen	Ser	Tir	Cis	U
	Fen	Ser	Tir	Cis	C
	Leu	Ser	(Oprire)	Trip	A
	Leu	Ser	(Oprire)	Trip	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Glu-NH_2	Arg	A
	Leu	Pro	Glu-NH_2	Arg	G
A	Ileu	Tre	Asp-NH_2	Ser	U
	Ileu	Tre	Asp-NH_2	Ser	C
	Ileu?	Tre	Lis	Arg	A
	Met[1]	Tre	Lis	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gli	U
	Val	Ala	Asp	Gli	C
	Val	Ala	Glu	Gli	A
	Val	Ala	Glu	Gli	G

[1] Numai la începutul catenei.

Mono- și dinucleotide cu funcțiune de coenzime. În organismele vii se găsesc nucleotide libere care îndeplinesc importante funcțiuni catalitice. Printre acestea se numără coenzimele reacțiilor de transfer de resturi de fosfat, de transfer de acetil, de transfer de hidrogen și altele.

Acizii adenosin-5'-mono-, di- și trifosforici. Din extractul de mușchi a fost izolat (G. Embden, 1927) un acid adenosin-fosforic, izomer cu acidul

adenosin-3′-fosforic obţinut din acizi nucleici prin hidroliză. Acest *acid adenilic din muşchi*, izolat mai tîrziu din cele mai variate materiale animale şi vegetale, este *acidul adenosin-5′-fosforic* (v. în formula de mai jos).



Adenosină (adenil-1′-D-riboză): X = H

Acid adenosin-5′-fosforic: (acid adenilic) $X = -\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-OH$

Acid adenosin-5′-difosforic: $X = -\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-OH$

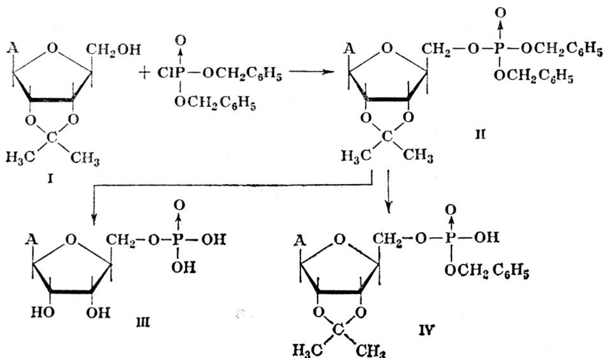
Acid adenosin-5′-trifosforic: $X = -\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-OH$

Acidul adenosin-5′-fosforic nu se găseşte ca atare în muşchi, ci este un produs artificial ce se formează din acidul adenosin-trifosforic, în cursul procesului de izolare.

Acidul adenosin-trifosforic (ATP) a fost izolat de asemenea din extractul de muşchi (Lohmann, 1929). Prin hidroliză cu alcalii diluate, acidul adenosin-trifosforic trece în acidul adenosin-5′-fosforic şi în pirofosfat anorganic; prin hidroliză cu acid diluat, el dă adenină, acid D-ribozo-5-fosforic şi doi moli de acid ortofosforic. Rezultă de aici şi din alte observaţii că cele trei resturi de acid fosforic sînt legate între ele sub formă de acid trifosforic, iar acesta este esterificat cu grupa OH primară din poziţia 5 a restului de D-riboză (legătură β-glicozidică), aşa cum se formulează mai jos.

Structura acizilor adenosin-fosforici a fost confirmată prin sinteze (Baddiley şi Todd, 1947). A fost sintetizat întîi acidul adenosin-5′-fosforic (III), prin condensarea 2′,3′-izopropiliden-adenosinei (I) cu clorofosfonat de di-

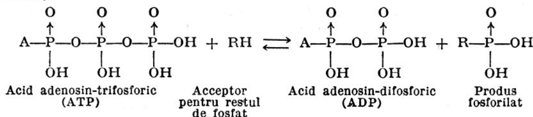
benzil; îndepărtarea resturilor de benzil a fost efectuată prin hidrogenoliză, iar a restului de izopropil prin hidroliză blîndă (A = restul de adenină):



Prin hidroliza foarte blîndă a intermediarului II s-a obţinut esterul monobenzilic IV care, condensat cu clorofosfonat de dibenzil, a dat naştere unui ester difosfo-tribenzilic, din care prin hidrogenoliză şi hidroliză s-a obţinut acidul adenosin-difosforic. Prin repetarea acestor operaţii s-a putut obţine şi acidul adenosin-trifosforic.

Funcţiunea fiziologică a acidului adenosin-trifosforic este aceea a unei coenzime în reacţii de transfer ale resturilor de acid fosforic, o *cofosforilază.* Reacţiile acestea enzimatice sînt în acelaşi timp însoţite de un transfer de energie şi de aceea sînt de cea mai mare importanţă biologică.

Reacţia de transfer al restului de acid fosforic are loc după următoarea schemă (A = rest de adenosină):



Un exemplu al unei asemenea reacţii este formarea 6-fosfatului de glucoză din glucoză, un altul este formarea fosfocreatinei din creatină; multe alte substanţe sînt fosforilate în organismele vii în acelaşi mod. Enzimele care catalizează aceste reacţii şi care sînt specifice pentru fiecare acceptor se numesc *fosfokinaze* (după cea dintîi enzimă de acest tip cunoscută, hexokinaza; v. p. 252).

După cum s-a arătat în alt loc (p. 254), acidul adenosin-trifosforic conţine două legături bogate în energie. Energia uneia dintre ele se transferă împreună cu PO_3H_2 în noua moleculă fosforilată ce ia naştere, care devine astfel bogată în energie şi capabilă de reacţii sintetice endoergice noi. S-a arătat de asemenea mecanismul prin care se resintetizează necontenit ATP

din ADP, prin folosirea entalpiei libere degajată în unele reacții catabolice anaerobe și aerobe și în unele reacții secundare ale fotosintezei (p. 264). Rolul biologic esențial al acidului adenosin-trifosforic constă deci în a înmagazina, sub formă de legături bogate în energie ale resturilor de fosfat, entalpia liberă a unor reacții (energie care altfel s-ar risipi sub formă de căldură) și care devine astfel disponibilă pentru sinteze endoergice ale organismului. În toate aceste reacții intervin enzime specifice.

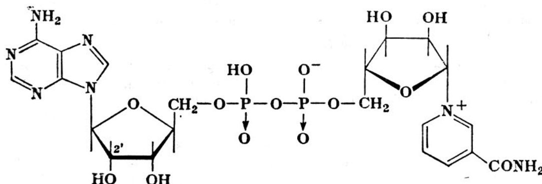
Entalpia liberă înmagazinată în acidul adenosin-trifosforic nu servește însă numai pentru sinteze chimice, ci ea mai poate fi transformată în energie mecanică în mușchi, în energie electrică în organele electrice specializate ale anumitor pești (*Gymnotus*, *Raia* și alții) sau în energie luminoasă în organul luminofor al licuriciului și al altor insecte.

În timpul contracției musculare, acidul adenosin-trifosforic, conținut în mușchi, se desface în acid adenosin-difosforic și fosfat anorganic. Enzima care catalizează această reacție (adenosintrifosfataza din mușchi) este însăși *miosina* (p. 430), una din componentele cu proprietăți contractile a mușchiului (Engelhard, 1939). Mușchiul este deci un „transformator" al energiei chimice, conținută în legăturile resturilor de fosfat din ATP, în energie mecanică.

În perioada de repaus al mușchiului se regenerează ATP, din ADP și fosfat anorganic, folosindu-se pentru aceasta energia glicolizei. Cum mușchiul nu conține decît cantități relativ mici de ATP și regenerarea sa este o reacție relativ lentă, mușchiul ar ajunge la epuizare după un număr mic de contracții, dacă nu ar dispune de un acumulator de energie. Un asemenea acumulator este *fosfocreatina*, care se formează din creatină și ATP, printr-o reacție reversibilă. În momentul cînd, în urma unui travaliu muscular, crește concentrația de ADP, acesta se retransformă în ATP, pe socoteala resturilor de acid fosforic cedate de fosfocreatină (Lohmann).

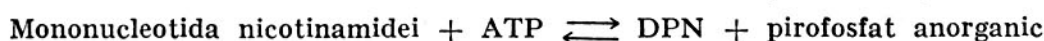
Piridin-nucleotide (DPN și TPN). S-a arătat în alt loc modul în care extractul de drojdie, care conține enzimele fermentației alcoolice, a fost separat într-o soluție conținînd enzimele propriu-zise (proteinele) și altă soluție conținînd coenzimele (p. 251). Din această soluție din urmă a fost izolat un compus numit *codehidraza I* (uneori și codehidrogenaza I) (Euler și Myrbäck, 1933). O substanță mult asemănătoare, în ce privește structura și activitatea biologică, a fost izolată din globulele roșii ale sîngelui, dar ea apare în concentrații foarte mici și în multe alte materiale biologice. Aceasta a fost numită *codehidraza II* (Warburg, 1935).

Codehidraza I dă prin hidroliză: adenină (1 mol), nicotinamidă (1 mol), D-riboză (2 moli) și acid fosforic (2 moli); codehidraza II are aceeași compoziție, cu diferența că dă naștere la trei moli de acid fosforic. Codehidraza I este deci o difosfopiridin-dinucleotidă (simbol DPN; numită și nicotinamid-adenin-dinucleotidă, simbol NAD). Codehidraza II este o trifosfopiridin-dinucleotidă (TPN; sau nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat, simbol NADP). Cel de-al treilea rest de fosfat din codehidraza II este legat de grupa OH din poziția 2′ a restului de adenosină.

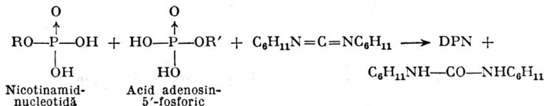


Codehidraza I (DPN)

Codehidraza I a fost sintetizată prin combinarea enzimatică a mononucleotidei nicotinamidei cu acid adenosin-trifosforic (Kornberg, 1950):



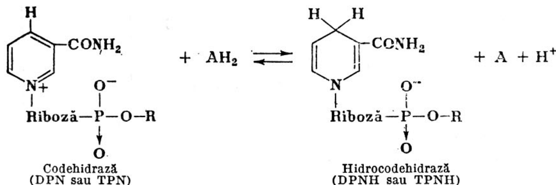
Sinteza chimică a difosfopiridin-dinucleotidei a fost realizată prin condensarea nucleotidei nicotinamidei cu acid adenosin-5′-fosforic, în prezența unui exces de diciclohexil-carbodiimidă (v. p. 401) (Todd, 1957):



Toate componentele codehidrazelor pot fi sintetizate de organismul animal afară de una, amida acidului nicotinic, pe care unele animale (om, cîine, porc) nu o pot produce. Amida acidului nicotinic trebuie deci introdusă în organism o dată cu hrana și este pentru aceste animale o vitamină. Întîlnim aici aceeași relație între o vitamină și o coenzimă ca la cocarboxilază (v. acolo).

Funcțiunea codehidrazelor I și II în reacțiile enzimatice constă în aceea că ele fixează hidrogen cedat de substrat trecînd în *hidrocodehidraze*. Acestea cedează mai departe hidrogenul unor acceptori, printre care se numără sistemul enzimatic al diaforazei (v. acolo), regenerînd codehidrazele respective. Codehidrazele nu reacționează în acest sens decît numai dacă sînt prezente proteine specifice (enzime), după cum se va arăta mai departe (cap. „Enzime și reacții enzimatice").

Transferul de hidrogen de la substrat (AH_2) la codehidrază decurge astfel: un ion de hidrură ($H:^-$) se fixează în poziția 4 a inelului piridinic, iar un proton trece (sub formă de ion de hidroniu, H_3O^+) în soluție. La regenerarea codehidrazei, ionul de hidrură este cedat unui alt acceptor, care fixează simultan și un proton din soluție. În total se transferă deci doi atomi de hidrogen.



Codehidrază (DPN sau TPN)
Hidrocodehidrază (DPNH sau TPNH)

Spectrul de absorbție în ultraviolet a codehidrazelor prezintă o bandă intensă la 260 mμ; în spectrul hidrocodehidrazelor, această bandă este atenuată, dar în schimb apare o bandă nouă, de intensitate mai mică, la 340 mμ.

Coenzima A. Acidul acetic servește organismelor vii ca materie primă pentru sinteza grăsimilor, fosfatidelor, proteinelor, colorantului sîngelui, colesterolului, acizilor biliari și a diferiților compuși acetilați izolați din ani-

male. S-a dovedit participarea acidului acetic în asemenea sinteze prin hrănirea unor animale de experiență cu acetat marcat cu deuteriu, cu ^{13}C sau cu ^{14}C şi urmărirea atomilor marcați în compuşii respectivi izolați din animale. Din anumite observații s-a dedus că, înainte de a servi în sinteze, ionii de acetat sînt transformați într-un intermediar reactiv, care a fost numit la început, în necunoştința structurii sale, „acid acetic activ".

Pentru detoxicarea anumitor substanțe străine, cum sînt anilina şi sulfanilamida, acestea sînt acetilate în organism înainte de a fi eliminate. Se ştia mai de mult că aceste reacții de acetilare au loc în ficat. Din ficatul de porumbel au fost izolate prima oară o enzimă a acetilării şi o coenzimă (Lipmann, 1945). *Coenzima acetilării* sau *coenzima A* s-a dovedit de răspîndire universală şi necesară celor mai variate procese biologice în care intervine ionul acetat (v. p. 258).

Molecula coenzimei A cuprinde molecula unei vitamine, *acidul pantotenic*, sau mai exact a *panteteinei* (v. p. 388), compusul cu caracter amidic al acidului pantotenic cu β-mercapto-etilamina. Organismul mamiferelor nu sintetizează acid pantotenic. Tulburările provocate de lipsa acidului pantotenic din hrana mamiferelor superioare se datoresc încetării producției de coenzimă A. În coenzima A, panteteina este legată de adenosină, prin intermediul unui rest de acid pirofosforic. Un al treilea rest de acid fosforic este legat de restul de riboză, aşa cum se arată în formula de mai jos.

Cisteamină

Acid pantotenic

Panteteină

Coenzima A

Pentru activitatea coenzimei A este responsabilă, în primul rînd, grupa SH din restul marginal de cisteamină (F. Lynen, 1951). De această grupă se leagă acetilul, sub formă de tioester, formînd aşa-numitul „acid acetic activ", care nu este altceva decît *acetil-coenzima A*. Reacțiile de acetilare biologică constau deci din transferul unei grupe acetil de la un donor la un acceptor, prin intermediul coenzimei A (formulată prescurtat CoA—SH):

$$\text{Donor de } CH_3CO + \text{CoA—SH} \longrightarrow \text{CoA—S—}COCH_3$$

$$\text{CoA—S—}COCH_3 + \text{Acceptor} \longrightarrow \text{CoA—SH} + \text{Acceptor—}COCH_3$$

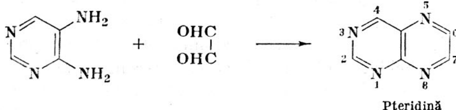
Drept donor de acetil pot servi ionii de acetat, așa cum s-a mai spus, formarea acetil-coenzimei A din acești ioni necesitînd intervenția acidului adenosin-trifosforic. Sursa cea mai importantă este însă acidul piruvic provenit din glicoliză. Acesta se transformă în acetil-coenzimă A printr-o reacție complexă, la care participă codehidraza I, cocarboxilaza și enzimele (proteinele specifice) corespunzătoare. Important este faptul că legătura dintre acetil și restul de coenzimă A este o legătură bogată în energie (circa 8 200 cal/mol). Atunci cînd grupa acetil este transferată de la acetil-coenzima A la un acceptor pentru acetil, această energie nu se pierde, reacția aceasta fiind cuplată cu formarea unei molecule de ATP din ADP și fosfat anorganic, după cum s-a arătat în alt loc (p. 258 — 259).

Coenzima A mai îndeplinește și alte funcțiuni biologice decît cele schițate mai sus: ea nu activează numai grupa acetil ci și alte grupe acil (de ex. grupa succinil, la decarboxilarea oxidativă a acidului α-cetoglutaric în cursul ciclului acidului citric, precum și acili superiori în cursul metabolismului grăsimilor, vol. I). Important și neașteptat este faptul că în acetil-coenzima A este activată și grupa CH_3 a acetilului, care devine prin aceasta reactivă în reacții de condensare neobișnuite (cum este, de ex., formarea acidului citric; p. 260).

6. PTERIDINE. ALOXAZINE. FLAVINE

Asemănătoare purinelor, deși mai puțin răspîndite în natură, sînt *pterinele*, al căror compus de bază, *pteridina*, conține un nucleu biciclic alcătuit dintr-un inel pirimidinic condensat cu un inel pirazinic.

Pteridina a fost obținută prin sinteză din 4,5-diaminopirimidină și glioxal (A. Albert, 1948):



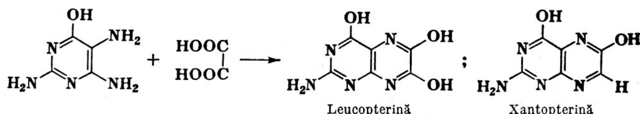
Pteridină

Pteridina este o substanță solidă, galbenă, cu p. t. 139,5°, volatilă dar inodoră, foarte ușor solubilă în apă, greu în eter.

Hidroxi- și amino-pteridinele au, întocmai ca analogii lor din grupa purinelor, puncte de topire ridicate (peste 350°, cu descompunere) și sînt greu solubile, ceea ce dovedește prezența unor legături de hidrogen puternice între molecule. Hidroxi- și amino-pteridinele prezintă tautomerie lactam-lactimică de același tip cu aceea întîlnită la pirimidinele monociclice și la purine. În cele ce urmează vom utiliza numai formule lactimice.

Se cunosc, încă din 1895, doi derivați ai pteridinei, izolați din solzii de pe aripile fluturilor: *leucopterina* fluturelui alb obișnuit (albilița, *Pieris brassicae)* și *xantopterina*, galbenă, a fluturelui galben *(Gonopterix rhamni)*, izolată și din benzile galbene ale viespilor. Structura acestor compuși a fost studiată de H. Wieland și stabilită prin degradare și sinteză de Purrmann (1940).

O sinteză a leucopterinei porneşte de la 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidină (un compus accesibil printr-o variantă a metodei Traube; p. 740):



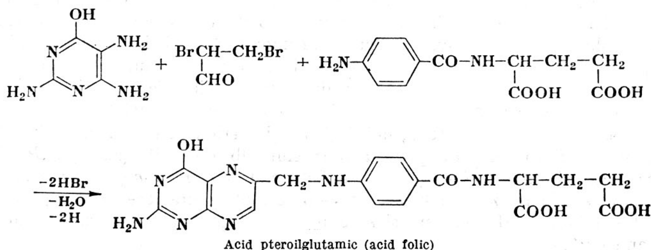
Leucopterină ; Xantopterină

Ichtiopterina şi *fluorescianina* sînt două substanţe albe, cu fluorescenţă albastră, cu structura unor derivaţi relativ simpli ai pteridinei, izolaţi din solzii peştilor din genul crapului *(Cyprinus)*.

Acidul pteroilglutamic. Frunzele de spanac şi diferite organe ale mamiferelor, în special ficatul, conţin o substanţă care stimulează creşterea anumitor bacterii *(Streptococcus faecalis*; *Lactobacillus casei)* şi este necesară producerii globulelor roşii (hematopoesis) la animalele superioare; lipsa ei provoacă anemie la animale experimentale. Compusul acesta a fost numit *acid folic* (Snell, 1939—1944). Structura acidului folic a fost stabilită prin degradare şi sinteză (Angier şi colab., 1946).

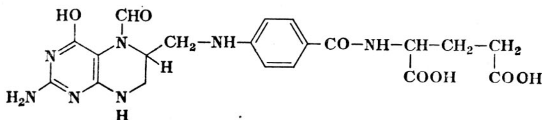
Molecula acidului folic se compune din trei părţi distincte: un nucleu de pteridină, un rest de acid *p*-aminobenzoic şi un rest de acid glutamic. Se numeşte *acid pteroic*, fragmentul compus din nucleul pteridinic şi acidul *p*-aminobenzoic (2-amino-6-[*p*-carboxi-anilinometil]-4-hidroxipteridina).

O sinteză a acidului folic, numit şi acid pteroilglutamic, a fost efectuată prin condensarea simultană a trei componente în soluţie apoasă, la un anumit *pH* apropiat de punctul neutru. Cele trei componente sînt: 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina (v. mai sus), dibromura de acroleină şi acidul *p*-aminobenzoil-glutamic (obţinut din clorura de *p*-nitrobenzoil, prin condensare cu acid glutamic şi hidrogenarea catalitică a grupei nitro):



Acid pteroilglutamic (acid folic)

Acidul folinic. Bacteria *Leuconostoc citrovorum* are nevoie, pentru a crește pe un mediu sintetic, de un compus diferit de acidul pteroilglutamic, dar care se găsește, ca și acesta, în extractul de ficat. Acest factor de creștere a fost numit „factorul citrovorum" sau *acid folinic.* S-a găsit mai tîrziu că bacteria *L. citrovorum* crește normal dacă în locul extractului de ficat se adaugă în mediul de cultură substanța care se formează din acidul formil-pteroilglutamic (cu grupa formil legată de grupa NH a acidului *p*-amino-benzoic), în urma hidrogenării în prezența platinei, urmată de încălzire în autoclavă. S-a stabilit că în această încălzire se produce o migrare a grupei formil din catena laterală în poziția 5 a nucleului pteridinic.

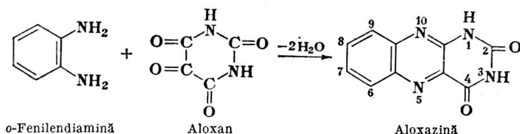


Acid 5-formil-5,6,7,8-tetrahidro-pteroilglutamic (acid folinic)

Acidul folic este o vitamină a complexului B (p. 736); lipsa lui din organism produce tulburări în formula sanguină și anemie gravă. Acizii folic și folinic și alți derivați sînt coenzimele care transmit un fragment conținînd un atom de carbon, în reacții biochimice (metilare, hidroximetilare, formilare).

Acidul folinic este indispensabil pentru diviziunea celulelor din organismul mamiferelor (Jacobson, 1950).

Aloxazina și derivații ei. Compusul numit *aloxazină* are la bază sistemul ciclic al benzopteridinei. Aloxazina se obține sintetic prin condensarea *o*-fenilendiaminei cu aloxan:

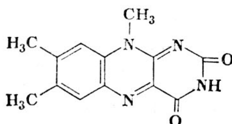


o-Fenilendiamină Aloxan Aloxazină

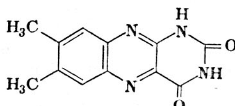
Vitamina B_2 și grupa prostetică a flavoproteinelor sînt derivați ai aloxazinei.

Riboflavina (vitamina B_2) și nucleotidele flavinice. Una din vitaminele principale ale grupului de vitamine B (complexul B, v. p. 736) se găsește, în foarte mici concentrații, în toate celulele vii, dar apare în cantități ceva mai mari în drojdia de bere, în lapte (1 g la 5400 litri de zer), în ouă și în plante verzi. În aceste materiale a fost identificată grație culorii ei galbene și a fluorescenței verzi. S-a crezut la început că există mai multe vitamine B_2 sau *flavine* (lactoflavina, ovoflavina etc.). Mai tîrziu s-a recunoscut identitatea lor și s-a păstrat numai numele de riboflavină (R. Kuhn, 1933—35).

Stabilirea structurii riboflavinei se bazează pe reacţii de degradare şi pe sinteze. O degradare are loc sub influenţa luminii ultraviolete; se obţin doi compuşi:



Lumiflavină (lumină; soluţie bazică)

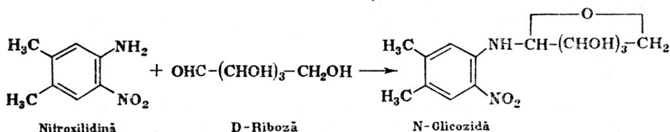


Lumicrom (lumină; soluţie acidă sau neutră)

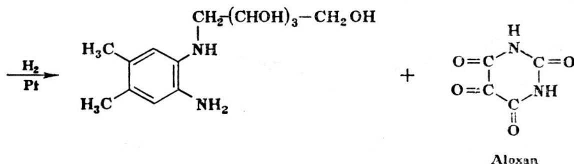
Lumiflavina derivă, după cum se vede, de la o formă tautomeră a aloxazinei, *izoaloxazina*.

Ambii produşi de degradare, lumiflavina şi lumicromul, provin din riboflavină, prin ruperea unei catene laterale legată de atomul de azot din poziţia 10. Această catenă laterală este restul unui pentitol, D-ribitolul, provenit din reducerea D-ribozei. Riboflavina este deci 7,8-dimetil-10-D-ribitil-izoaloxazină. Structura aceasta s-a confirmat prin mai multe sinteze, dintre care se redă una mai departe.

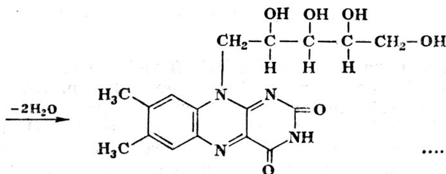
O sinteză a riboflavinei



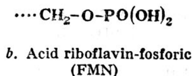
Nitroxilidină D-Riboză N-Glicozidă



Aloxan



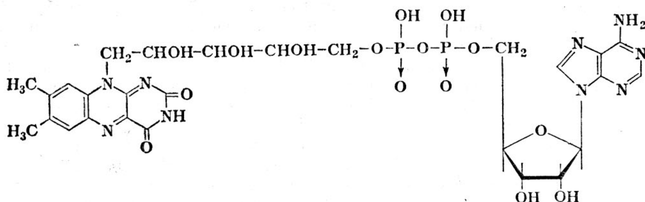
a. Riboflavina



b. Acid riboflavin-fosforic (FMN)

Flavin-mononucleotida și flavin-dinucleotida. Din diferite materiale biologice (inimă de porc, drojdie de brutărie) s-a izolat o enzimă, capabilă să activeze respirația celulelor roșii ale sîngelui (O. Warburg, 1932). Acest așa-numit „ferment galben al lui Warburg“ este o proteidă care pune în libertate (la denaturarea componentei proteice cu acid clorhidric) o grupă prostetică galbenă. Aceasta este esterul riboflavinei cu acid fosforic, *acidul riboflavin-fosforic*, sau *favin-mononucleotida* (FMN) (Theorell, 1934). (La drept vorbind substanța nu este o nucleotidă, căci nu conține o monozaharidă.)

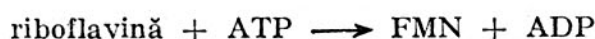
O grupă prostetică (coenzimă), mult mai activă, este o dinucleotidă, *flavin-adenin-dinucleotida* (FAD) (Warburg; Green; Euler, 1938):



Flavin-adenin-dinucleotidă (FAD)

Enzimele importante ce conțin drept grupă prostetică FAD se numesc *flavoproteine.* Printre ele se numără D-aminoacid-oxidaza, xantin-oxidaza, diaforazele I și II și altele (v. p. 780—781).

Flavin-mononucleotida ia naștere în organismele vii din riboflavină și acid adenosintrifosforic, sub influența unei enzime izolată din drojdia de brutărie și numită *flavokinază*:



riboflavină + ATP ⟶ FMN + ADP

Flavin-mononucleotida se combină apoi cu acid adenosin-trifosforic, sub influența unei alte enzime, și dă flavin-adenin-dinucleotida (Kornberg, 1950):

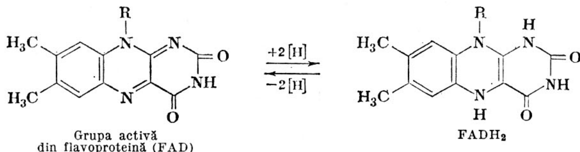


FMN + ATP ⟶ FAD + pirofosfat anorganic

Sinteza chimică totală a flavin-adenin-dinucleotidei a fost efectuată de A. Todd și elevii săi (1952), prin condensarea riboflavin-5′-fosfatului de argint sau de taliu cu 2′,3′-izopropiliden-adenosin-5′-clorofosfonatul de dibenzil și eliminarea restului de izopropil prin hidroliză și a resturilor de benzil prin hidrogenoliză (v. o reacție similară, p. 754—755).

Flavoproteinele sînt enzime transmițătoare de hidrogen (p. 773). Ele leagă doi atomi de hidrogen cedați de diferite substraturi, printre care și de către hidrocodehidraze, trecînd în dihidro-derivați; aceștia cedează hidrogenul unor acceptori, regenerînd enzima inițială, după

cum se va arăta mai departe. Hidrogenul se leagă de inelul izoaloxazinic al restului de riboflavină, care trece într-un dihidro-derivat:



Grupa activă din flavoproteină (FAD)

$FADH_2$

ENZIME ȘI REACȚII ENZIMATICE

În organismele vii se petrec cu o uimitoare ușurință, la temperatură joasă și în soluție practic neutră, un număr mare de reacții pe care chimistul nu le poate efectua în laborator decît lucrînd la temperaturi și presiuni ridicate, în prezență de acizi sau de baze tari, de dizolvanți neapoși sau de catalizatori heterogeni metalici. Printre aceste reacții se numără atît *degradări* de molecule (hidrolize și oxidări) cît și *sinteze* de compuși cu structură complicată. Înțelegerea mersului acestor reacții este importantă, în primul rînd pentru cunoașterea unor fenomene naturale de cea mai mare amploare și răspîndire, în al doilea rînd pentru interesul practic pe care îl prezintă. Nu este absurdă speranța că, o dată cunoscut mersul reacțiilor din celulele vii, acestea vor putea fi imitate în laborator și în industrie sau chiar dirijate pe căi noi.

S-a recunoscut încă de mult că organismele folosesc, pentru realizarea acestor transformări chimice, *catalizatori organici*, conținuți în concentrații mici în celule sau în sucurile secretate de acestea, cum sînt sucurile digestiei, laptele, urina etc. S-a dat acestor catalizatori numele de *fermenți* sau *enzime* (de la *enzyme*, literal: „în aluat").

Scurt istoric. Reacții enzimatice au fost folosite din timpurile cele mai vechi pentru fabricarea vinului, a oțetului, a berii și a brînzei. O cercetare sistematică a lor a fost întreprinsă abia în epoca modernă.

În 1713, Réaumur a observat dizolvarea cărnii în sucul stomacal al ciorii. De asemenea, fiziologul Spallanzani (1783) a hrănit animale cu bucăți de carne învelite în rețele de sîrmă și a observat dizolvarea cărnii în stomac.

Stahl, fondatorul teoriei flogisticului, explica fermentația ca un proces în care una din substanțele prezente transmite „mișcarea sa internă" substanței care fermentează (1697). În 1680, van Leeuwenhoeck a observat la microscop celulele drojdiei de bere, dar această descoperire nu a fost luată în seamă timp de două secole. Lavoisier (1789) a făcut un bilanț de materiale al fermentației, arătînd că oxigenul, hidrogenul și carbonul din zahăr se regăsesc în alcoolul și bioxidul de carbon ce iau naștere. Continuarea acestor idei a condus la ecuația lui Gay-Lussac a fermentației alcoolice (v. acolo).

Cagnard-Latour și, simultan și independent, Kützing (1838) au atribuit fermentația alcoolică celulelor din drojdie, considerate ca ființe vii, probabil de natură vegetală. În aceste observații își are originea teoria vitalistă a fermentației. Susținătorul principal al acestei teorii, Pasteur, a publicat în 1857 cercetarea sa celebră asupra fermentației alcoolice, în care susține sau sugerează că fermentația este un proces legat direct de metabolismul celulelor drojdiei. Liebig (1839) considera dimpotrivă că fermentația este o descompunere a zaharului, datorită unor vibrații moleculare provocate de fenomenele chimice din celulele vii ale drojdiei.

În jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, în urma lucrărilor lui Pasteur, mulţi chimişti făceau deosebire între *fermenţi formaţi* sau *figuraţi*, presupuşi legaţi inseparabil de anumite elemente din celule sau chiar consideraţi identici cu celula vie, şi *fermenţi neformaţi* sau *solubili*, de tipul acelora din sucurile digestive sau din extractele apoase ale diferitelor materiale biologice. Fermenţii neformaţi sînt deci *substanţe* care îşi exercită acţiunea şi în afara celulei vii. Termenul *enzimă*, pentru a desemna fermenţii neformaţi, a fost introdus de Kühne, în 1878.

S-a arătat în alt loc (p. 250) în ce mod Buchner (1897) a izolat din drojdia de bere un suc liber de orice celulă şi totuşi capabil să provoace fermentaţia. Acest suc conţine deci o enzimă, pe care Buchner a numit-o *zimază*. Aceasta este de fapt un amestec de mai multe enzime, după cum s-a dovedit mai tîrziu. În urma acestor descoperiri, deosebirea dintre termenii ferment şi enzimă a pierdut semnificaţia sa.

În cursul secolului al XIX-lea au fost preparate multe extracte de enzime. Astfel, după ce Kirchoff a observat, în 1820, că o componentă glutinoasă din bobul de orz încolţit, numit malţ, transformă cantităţi de amidon mult mai mari decît propria sa greutate, într-un zahar solubil, maltoza, Dubrunfaut a găsit, în 1830, că extractul apos, *limpede*, de malţ are aceeaşi acţiune solubilizantă asupra amidonului ca malţul însuşi. Din acest extract, Payen şi Persoz (1833) au izolat, prin precipitare cu etanol, prima enzimă, *amilaza* (fireşte foarte impură), sub forma unui material solid alb, amorf, capabil să solubilizeze o cantitate de amidon de 2000 ori mai mare decît propria sa greutate. În 1830, Robiquet şi Boutron-Chalard au descoperit hidroliza amigdalinei, cu extract de migdale amare, iar în 1837, Liebig şi Wöhler au izolat enzima respectivă, numind-o *emulsină*. Printre primele enzime izolate (în stare impură) vom mai menţiona: *pepsina* din sucul gastric (Schwann, 1836); *tripsina*, din sucul pancreatic (Kühne, 1848); *lipaza* (Claude Bernard, 1849); *invertaza* (Mitscherlich, 1841; Berthelot, 1860); *ureeaza* (Musculus, 1882) etc.

Un moment istoric deosebit de important este recunoaşterea clară, de către Berzelius, în 1835, a caracterului catalitic al reacţiilor enzimatice, precum şi a rolului esenţial pentru viaţa animalelor şi a plantelor jucat de aceste reacţii.

Natura proteică a enzimelor. Prin diferite operaţii de purificare, s-a reuşit să se obţină preparate de cîteva mii de ori mai active decît extractele de la care se pornise. S-a dovedit astfel că enzimele sînt catalizatori extrem de activi chiar în concentraţii foarte mici.

Pentru purificarea şi concentrarea enzimelor, Willstaetter a folosit o metodă mult asemănătoare cu cromatografia modernă, anume adsorbţia pe materiale solide, cum sînt caolinul sau oxidul de aluminiu; urma apoi eluarea enzimei cu soluţii saline. Studiile acestea au dovedit caracterul coloid, macromolecular, al enzimelor, fără să permită totuşi o precizare a naturii lor chimice.

Nu toate enzimele pot fi izolate din celule prin extracţie cu apă sau cu soluţii saline. Multe enzime sînt legate de diferite elemente structurale din interiorul celulei, cum sînt *mitochondriile* sau granule de alte tipuri, de care nu pot fi separate, aşa că, pentru a studia reacţia enzimatică respectivă, trebuie să se utilizeze organul care conţine enzima, mărunţit prin mijloace mecanice în aşa mod încît membrana exterioară a celulelor să fie ruptă şi să devină posibil contactul reactantului cu enzima fixată de suportul ei insolubil (v. de ex. terciul sau homogenatul de muşchi sau de alte organe folosit în unele reacţii enzimatice, p. 381).

Prima enzimă izolată în stare pură, cristalizată, a fost *ureeaza* (Sumner, 1926). Aceasta a fost obţinută dintr-o varietate de fasole, prin extragere cu apă şi precipitarea extractului cu acetonă. Au fost izolate apoi în stare cristalizată, prin salifiere din soluţie apoasă cu sulfat de amoniu şi sulfat de magneziu la un anumit *pH*, *pepsina* şi *tripsina* (Northrop şi Künitz, 1929), *fermentul galben de oxidare*, *papaina*, *carboxipeptidaza*, *tirosinaza*, *catalaza*, cîteva *dehidrogenaze* şi multe alte enzime.

Metodele pentru obținerea enzimelor pure și măsurarea greutăților lor moleculare sînt identice acelora folosite la purificarea proteinelor (p. 407). De fapt, toate enzimele cristalizate obținute pînă astăzi s-au dovedit a fi fie proteine simple, fie proteide cu o grupă prostetică definită.

De altfel încă înainte de izolarea enzimelor în stare pură era cunoscută natura lor proteică. Se știe de mult că enzimele nu sînt dializabile, și deci sînt substanțe macromoleculare, și că ele sînt inactivate, prin încălzire, în aceleași condiții în care sînt denaturate proteinele (de ex. la 55° în cazul zaharazei, dar abia la fierbere în cazul ribonucleazei). Acei reactivi care denaturează sau precipită proteinele inactivează fără excepție enzimele. Uneori, denaturarea însoțită de inactivare a enzimelor este reversibilă. Prin hidroliza enzimelor se formează aceiași amino-acizi care se obțin și din proteine. S-au măsurat greutățile moleculare ale multor enzime și s-a determinat succesiunea completă a amino-acizilor din ribonuclează (Hirs și colab.,1960) și din alte enzime.

Solubilitatea enzimelor este asemănătoare cu a globulinelor. Este probabil că, în multe celule, întreaga sau aproape întreaga plasmă constă din enzime. Ca toate proteinele, enzimele sînt antigeni specifici provocînd, atunci cînd sînt introduse în sîngele unui animal, formarea de anticorpi.

Se cunosc diferite metode pentru determinarea activității enzimatice, ca de exemplu: măsurarea gazului degajat (CO_2) sau consumat (O_2), cînd este cazul; urmărirea spectrofotometrică a dispariției substratului sau acumulării produsului de reacție; consumarea unui colorant (albastru-metilen, v. un exemplu, p. 774).

Activitatea catalitică a enzimelor. 1. Enzimele sînt, precum s-a mai spus, *catalizatori organici*, produși de celula vie, acționînd asupra anumitor substanțe numite *substraturi*. În marea lor majoritate, enzimele catalizează reacția unei substanțe organice cu un compus anorganic liber sau cedat de alt compus organic (apă, acid fosforic, hidrogen, oxigen etc.).

Legile catalizei se aplică firește și la enzime. Enzimele, ca toți catalizatorii, nu catalizează decît reacții termodinamic posibile, decurgînd în sensul stabilirii unui echilibru.

Reacțiile enzimatice prezintă însă unele deosebiri caracteristice față de reacțiile catalitice obișnuite, omogene sau heterogene.

2. *Activitatea enzimelor.* Cînd o reacție poate fi catalizată atît de o enzimă cît și de substanțe simple (acizi, baze sau ioni metalici) se constată de obicei că reacția enzimatică decurge cu viteză mult mai mare; cu alte cuvinte, reacția enzimatică are o energie de activare mult mai mică. Astfel s-a stabilit că este necesară o concentrație de ioni de hidrogen de zece milioane de ori mai mare decît de invertază pentru a hidroliza o anumită cantitate de zaharoză, într-un timp dat, la 37°.

O deosebire asemănătoare se constată între acțiunea ionilor de fer și a catalazei în reacția de descompunere a apei oxigenate, la 0°:

1 mol ioni Fe^{2+} sau Fe^{3+}	**descompune, în**	**1 secundă,**	**10^{-5} moli H_2O_2**
1 mol hemină	**„ „**	**1 „**	**10^{-2} moli H_2O_2**
1 mol catalază	**„ „**	**1 „**	**10^{6} moli H_2O_2**

Datorită acestei enorme activități catalitice, sînt suficiente de obicei concentrații foarte mici de enzimă pentru a obține efecte considerabile.

Activitatea enzimelor nu durează indefinit ca aceea a catalizatorilor simpli (acizi, baze, ioni) și este în general mai scurtă decît aceea a catalizatorilor heterogeni (oxid de aluminiu sau nichel redus). În cazul reacțiilor enzimatice, cu cît trece timpul cu atît cantitatea de substrat transformată în unitatea de timp se micșorează, iar după un timp mai lung reacția practic încetează. Inactivarea enzimelor se explică prin denaturarea lor sau prin alte transformări datorite caracterului lor de proteine globulare. Celulele vii sintetizează enzime fără încetare.

3. *Temperatura optimă a reacțiilor enzimatice.* Viteza reacțiilor enzimatice crește, ca a celor mai multe reacții între molecule covalente, cu temperatura, potrivit cunoscutei reguli a lui van't Hoff, și anume o urcare a temperaturii cu 10° produce o creștere a vitezei de reacție cu un coeficient 1,5—3. Creșterea acesta se observă însă numai la temperaturi relativ joase. O dată depășită o anumită *temperatură optimă*, la care viteza este maximă, aceasta scade, iar la temperaturi mai înalte reacția încetează. Fenomenul se explică prin faptul, semnalat mai sus, că la temperaturi mai înalte enzimele sînt inactivate prin denaturarea componentei proteice. Cele mai multe enzime devin complet inactive între 50—80°. Temperatura optimă nu poate fi însă exact definită, căci ea variază în limite largi, cu concentrația enzimei, cu concentrația ionilor de hidrogen și cu prezența diferitelor impurități ale preparatului enzimatic sau ale substratului.

4. *Influența pH-ului.* După cum a arătat Sörensen (1909), activitatea enzimelor depinde într-o foarte mare măsură de concentrația ionilor de hidrogen din soluție (sau mai corect de activitatea termodinamică a ionilor de hidrogen, adică de *pH*-ul soluției). Curbele reprezentînd variația vitezei de reacție cu *pH*-ul prezintă de obicei un maxim pronunțat la un anumit *pH*, în timp ce la valori ale *pH*-ului diferind cu ± 1 față de acest maxim, viteza de reacție prezintă valori considerabil mai mici (v. exemple la carbohidraze și la enzimele proteolitice). Din cauza acestei particularități, este necesar ca în cursul reacțiilor enzimatice să se mențină *pH*-ul optim constant, prin folosirea de tampoane.

Dependența aceasta a activității enzimatice de *pH*-ul soluției se explică prin natura proteică a enzimelor. Vom aminti că și alte proprietăți ale proteinelor și ale amino-acizilor, ca de ex. solubilitatea, presiunea osmotică, conductibilitatea electrică, viscozitatea etc., prezintă maxime sau minime pronunțate la un anumit *pH* numit punctul izoelectric. În calitatea lor de amfioni, proteinele pot exista în numeroase forme ionice, una din ele, caracterizată prin egalitatea sarcinilor pozitive și negative, fiind forma izoelectrică. Este foarte plauzibilă presupunerea că numai una din numeroasele forme ionice posibile posedă activitate catalitică și că această formă caracterizată printr-un anumit raport între grupele acide și grupele bazice din molecula enzimei predomină la *pH*-ul optim.

5. *Specificitatea enzimelor.* O anumită enzimă catalizează numai un număr mic de reacții și de multe ori o singură reacție, spre deosebire de catalizatorii obișnuiți anorganici (acizi, baze, catalizatori de hidrogenare etc.) care activează practic toate reacțiile posibile de un anumit tip (de ex. toate

hidrolizele sau toate adițiile de hidrogen la legături multiple). Cu alte cuvinte catalizatorii obișnuiți sînt nespecifici, iar enzimele sînt specifice. S-a discutat înainte despre specificitatea anumitor categorii de enzime, cum sînt glicozidazele și enzimele proteolitice (v. p. 281 și 413). Aici ne vom limita la cîteva considerații generale.

Se disting multe tipuri și grade de specificitate în acțiunea enzimelor. În primul rînd trebuie menționată *specificitatea stereochimică*, care constă în aceea că o enzimă care catalizează reacția unui compus optic activ este fără acțiune asupra enantiomerului său și, în general, asupra izomerilor sterici ai acestui compus, supuși acelorași condiții. Fenomenul a fost observat întîi de Pasteur, care l-a folosit ca o metodă pentru separarea izomerilor optici. Unele exemple de reacții enzimatice stereospecifice au fost menționate la p. 141—142. Vom mai aminti aici *dehidrogenaza lactică* din mușchi, o enzimă care lucrează în colaborare cu DPN, și care dehidrogenează acidul L-lactic la acid piruvic și hidrogenează acidul piruvic numai la acid L-lactic, fiind inactivă față de acidul D-lactic (v. formularea p. 257). În multe microorganisme există însă o enzimă care acționează în mod similar dar specific numai asupra acidului D-lactic (v. p. 107). De asemenea, peptidazele acționează numai asupra amino-acizilor din seria L, iar *arginaza* (despre care s-a vorbit în alt loc) transformă prin hidroliză, în ornitină și uree, numai L-arginina și este fără acțiune asupra D-argininei.

Din alt punct de vedere se distinge între o așa-numită *specificitate de reacție* și o *specificitate de substrat* a enzimelor. Prima se referă la reactantul anorganic care ia parte la reacție: apa în reacțiile de hidroliză, acidul fosforic în reacțiile de fosforoliză, hidrogenul în reacțiile catalizate de dehidrogenaze etc. Specificitatea de substrat privește natura reactantului organic, știut fiind că enzimele care hidrolizează, de exemplu, hidrați de carbon nu hidrolizează proteine, cele care hidrolizează dipeptide nu hidrolizează polipeptide etc.

Specificitatea de substrat se manifestă în forme nenumărate și stă la baza clasificării enzimelor, după cum se va vedea mai departe. Important este faptul că diferitele enzime prezintă față de substraturile respective *grade diferite de specificitate.* Vom distinge trei grade sau tipuri de specificitate enzimatică. Pentru ilustrarea fenomenului vom considera o reacție de hidroliză schematizată:



$$A—B + H_2O \longrightarrow AOH + BH$$

Sînt cazuri, deși rare, cînd numai natura legăturii dintre A și B determină specificitatea, natura componentelor A și B fiind indiferentă; se vorbește, în aceste cazuri, de o *specificitate redusă.* Un exemplu este acela al lipazelor din pancreas și ficat, care hidrolizează esterii celor mai variați acizi carboxilici cu alcooli de diferite tipuri, printre care și trioli cum este glicerina. Nu toate esterazele sînt însă atît de puțin specifice.

Un al doilea tip de enzime posedă o specificitate limitată, numită *specificitate de grupă.* În cazul unei reacții de hidroliză, cum este aceea considerată mai sus, enzimele de acest tip cer ca A să fie de un anumit tip, natura

componentei B fiind indiferentă. Un exemplu de enzimă înzestrată cu o asemenea specificitate este acela al α-glicozidazei (maltazei) din sucul intestinal al mamiferelor și al β-glicozidazei (emulsina). După cum s-a arătat în alt loc (p. 281), fiecare din aceste enzime hidrolizează (în cadrul specificității lor stereochimice) atît dizaharide cît și glicozide; ele sînt deci specifice numai pentru restul de monozaharidă și într-o mare măsură indiferente pentru natura agliconului. S-a arătat (v. „Oligozaharide") în ce mod poate fi utilizată această specificitate de grupă a glicozidazelor, în chimia hidraților de carbon, pentru identificarea legăturilor α- și β-glicozidice.

Al treilea tip de specificitate, numită *specificitate absolută*, se caracterizează prin aceea că enzima este adaptată unui substrat unic, „întocmai ca o cheie în broasca ei" (E. Fischer, 1894). În schema de mai sus, ambele componente A și B trebuie să fie de un anumit fel dat, pentru ca enzima să acționeze. Acest tip de specificitate este mult răspîndit; datorită acestei particularități există în natură un număr atît de mare de enzime. Vom menționa, ca exemplu, maltaza din bobul de orz încolțit care, spre deosebire de α-glicozidazele menționate, hidrolizează numai maltoza, dar este fără acțiune asupra altor dizaharide sau α-glicozide. În mod similar, *tanaza* hidrolizează numai esterii acizilor benzoici substituiți cu cel puțin două grupe OH în alte poziții decît *orto* față de carboxil, iar *clorofilaza* nu hidrolizează decît cele două clorofile *a* și *b*; *fumaraza* nu adiționează apă decît la acidul fumaric spre a da naștere acidului (—)-malic.

6. *Formarea unui complex intermediar între substrat și enzimă. a.* Se știe că acțiunea unui catalizator constă în participarea sa efectivă la reacția chimică (v. vol. I). Un catalizator se deosebește de un reactant obișnuit numai prin aceea că el se regenerează necontenit în cursul procesului chimic. Enzimele nu diferă, în această privință, de catalizatorii simpli. Specificitatea enzimelor sugerează participarea enzimei la reacția chimică, adică formarea unui *complex între enzimă și substrat.*

Măsurătorile cinetice sprijină această concepție. În majoritatea cazurilor, în condiții comparabile, viteza reacției enzimatice este proporțională cu concentrația enzimei. De obicei proporționalitatea aceasta se observă numai în stadiul inițial al reacției; pe măsură ce concentrația produșilor de reacție crește, viteza de reacție scade, datorită unui efect inhibant al acestor produși (v. mai jos). De aceea se iau în considerație, pentru comparație, numai vitezele inițiale ale reacțiilor enzimatice.

Pornind de la o cantitate fixă de enzimă și mărind progresiv, într-o serie de experiențe succesive, concentrația substratului, viteza de reacție inițială crește din ce în ce mai încet cu concentrația substratului, pînă ce atinge o valoare constantă maximă, dincolo de care viteza nu mai variază cu concentrația. La concentrații mici de substrat, reacția este de ordinul I, iar la concentrații mari devine de ordinul zero față de substrat. (La concentrații intermediare, constanta de viteză este de un ordin fracționar, ceea ce poate duce la interpretări eronate; de aceea este necesar să se facă măsurători pe o scară largă de concentrații.)

Aceste observații au dus la concepția că între enzimă (E) și substrat (S) se formează, printr-o reacție reversibilă ascultînd de legea maselor, un complex labil. Acest complex reacționează apoi ireversibil, cu viteză mare, cu un reactant (de ex. apă în cazul unei hidrolize), dînd produsul de reacție (P) și regenerînd catalizatorul (Michaelis și Menten, 1913):



$$E + S \rightleftarrows ES \longrightarrow E + P$$

S-au putut dezvolta metode cinetice permițînd determinarea constantei de echilibru, K, în ecuația de mai sus, precum și viteza limită maximă către care tinde viteza de reacție la concentrații mari ale substratului (B. Chance, 1951; H. Gutfreund, 1955). Cînd concentrația substratului este mare, echilibrul este complet deplasat spre dreapta, enzima este saturată cu substrat; o creștere a concentrației de substrat nu mai poate mări viteza de reacție, căci nu se pot combina, în unitatea de timp, mai multe molecule de enzimă și substrat. De aceea reacția este de ordinul zero. Cînd însă concentrația substratului este mică, echilibrul este deplasat spre stînga și reacția este de ordinul I față de substrat.

b. Multe enzime sînt inhibate de produșii propriei lor activități. Astfel, invertaza din drojdie este inhibată prin adăugare de fructoză, iar succinodehidrogenaza este inhibată de acidul fumaric. Produșii de reacție au de obicei o structură asemănătoare cu substraturile respective.

Enzimele sînt inhibate, în mod similar, și de substanțe înrudite structural cu substraturile lor normale. În cazul succino-dehidrogenazei, nu numai acidul fumaric micșorează viteza de reacție, dar și alți acizi dicarboxilici cu structură asemănătoare produc același efect, deși ei nu suferă nici o transformare chimică. Astfel, oxidarea acidului succinic este inhibată cel mai tare de acidul oxalilacetic și de acidul metilsuccinic (care au carboxili în poziția 1,4, la fel ca acidul succinic), ea este inhibată ceva mai slab de acidul malonic, mai slab încă de acidul oxalic și deloc de alți acizi.

Singura interpretare este că inhibitorul (I) formează cu enzima un complex, la fel ca în echilibrul de mai sus, concurînd în aceasta cu substratul (cînd inhibitorul este chiar produsul reacției, complexul devine EP):

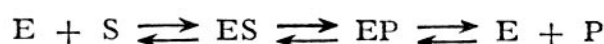


$$E + I \rightleftarrows EI$$

Această *inhibiție competitivă* poate fi anulată prin adăugare de substrat.

Caracterul competitiv al inhibițiilor de acest tip dovedește nu numai formarea unui complex intermediar ES (respectiv EI), ci este și o indicație că substratul și inhibitorul se leagă de aceleași grupe de atomi din macromoleculă, care constituiesc *centrul activ* al enzimei.

Inhibiția EP este un mijloc de autoreglare a reacției biochimice, căci formarea și deci acumularea lui P nu are loc decît pe măsura utilizării sale în reacțiile ulterioare:



$$E + S \rightleftarrows ES \rightleftarrows EP \rightleftarrows E + P$$

Unele substanţe produc o inhibiţie *necompetitivă*, care nu poate fi anulată prin adăugare de substrat în exces. S-a dedus că, în acest caz, inhibitorul se ataşează de altă regiune a enzimei, diferită de cea care leagă substratul, dînd un complex ESI, a cărui viteză de desfacere este mult mai mică decît a lui ES (de ex. inhibarea unor metaloenzime prin ioni CN^-). Inhibiţia *ireversibilă*, produsă de substanţe ca fluorura acidului diizopropil-fosforic, $(i\text{-PrO})_2POF$, sau a agenţilor de alchilare, ca acidul iodacetic, sau de dialchilare, ca dibromacetona şi mulţi alţii, este de mare folos în cercetările asupra mecanismului activităţii enzimatice şi anume pentru identificarea resturilor de amino-acizi ai centrului activ.

7. *Coenzime (cofactori). a.* În afară de enzimă şi substrat, mai este necesară, de multe ori, prezenţa altor substanţe pentru ca reacţia enzimatică să se producă. S-a descris în alt loc (p. 251) experienţa crucială prin care s-a arătat că fermentaţia alcoolică necesită pe lîngă prezenţa unei enzime termolabile, nedializabile, şi pe aceea a unei *coenzime* termostabile şi dializabile. Mai tîrziu, coenzimele fermentaţiei alcoolice (cocarboxilaza şi codehidraza I) au fost izolate şi, de asemenea, au fost izolate coenzimele altor procese enzimatice; structura acestor coenzime a fost apoi determinată. În unele cazuri s-a putut stabili exact funcţiunea îndeplinită de coenzimă în procesul enzimatic.

b. Coenzimele îşi îndeplinesc funcţiunea catalitică asupra substratului numai în prezenţa unei enzime. Aceasta din urmă este specific adaptată substratului; o coenzimă poate cataliza uneori reacţiile unui număr mare de substraturi, asociată însă de fiecare dată cu o altă enzimă. Coenzimele sînt deci mai puţin specifice decît enzimele.

În timp ce enzima fixează şi uneori activează substratul, *coenzima participă la reacţie*, adică suferă o transformare chimică. În stadiul următor al procesului coenzima modificată revine la starea iniţială, fiind gata pentru o nouă reacţie. Cum reacţiile respective sînt foarte rapide, sînt suficiente concentraţii mici de coenzimă.

Relaţiile între vitaminele complexului B şi coenzime au fost subliniate de mai multe ori în capitolele anterioare (v. p. 696, 736, 756, 757, 761).

Pentru exemplificare vom aminti rolul jucat de codehidraza I (DPN) în fermentaţia alcoolică. În colaborare cu dehidrogenaza fosfatului de trioză, codehidraza I catalizează transformarea fosfatului glicerinaldehidei în acid D-fosfogliceric, trecînd ea însăşi în hidrocodehidrază (DPNH); aceasta din urmă reduce un anumit acceptor de hidrogen, acetaldehida, regenerînd codehidraza I (v. şi mai departe). Legată de alte proteine, DPNH hidrogenează alţi acceptori de hidrogen. Codehidrazele sînt deci coenzimele unor *reacţii de transfer de hidrogen*, de la un donor la un acceptor de hidrogen.

Întîlnim un mecanism similar în *reacţiile de transfer de acetil*, în care intervine coenzima A. Aceasta reacţionează cu un donor de acetil, în prezenţa unei enzime specifice, trecînd în acetil-coenzimă A, cu grupa CH_3CO legată

de S. Acetil-coenzima A difuzează apoi prin soluție pînă întîlnește *o altă enzimă*, cu ajutorul căreia cedează grupa acetil unui acceptor (v. formularea p. 758). Liberată de grupa acetil, coenzima A reia acest joc (F. Lynen, 1957). Acidul adenosin-trifosforic (ATP) funcționează, în mod similar, ca o coenzimă transmițătoare de fosfat (p. 755).

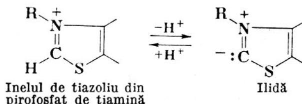
c. În cazurile descrise mai sus, coenzimele se bucură de o mare independență în raport cu enzimele cu care colaborează. În altele, dimpotrivă, coenzimele sînt relativ strîns legate de proteină și nu se despart de aceasta în cursul reacției enzimatice. Un asemenea sistem binar constituie o proteidă și, în consecință, se vorbește de grupa prostetică a enzimei. În clasa aceasta se încadrează enzimele ca citocromii, catalaza, peroxidaza etc., în care grupa prostetică este un complex cu fer, hemul sau hemina. Deosebirea între aceste două tipuri de enzime este graduală; faptul că uneori legătura dintre coenzimă și enzimă este slabă iar alteori este mai puternică nu are o semnificație deosebită.

Sistemele enzimatice care conțin un metal în grupa prostetică sau sub altă formă, indispensabil activității lor, sînt numite *metaloenzime*. Flavoproteinele (dehidrogenaze) conțin, în afară de proteină și FAD, și un metal, ca fer (succino-dehidrogenază), molibden (xantin-oxidază) sau altele. Uneori ionii metalici joacă rolul de activatori, de exemplu Mg^{2+} pentru multe enzime de fosforilare. Mecanismul acțiunii specifice a acestor metale nu este cunoscut.

Studiul mecanismelor reacțiilor enzimatice este abia la început, dar rezultatele obținute pînă acum, dintre care redăm cîteva în cele ce urmează, sînt încurajatoare.

d. Pirofosfatul de tiamină (cocarboxilaza). Fosfatul de tiamină (p. 737) este o coenzimă pentru numeroase enzime. Printre acestea se numără: *a. carboxilaza*, care catalizează decarboxilarea acidului piruvic la acetaldehidă (p. 253), precum și formarea de acetonă din acid piruvic și formaldehidă; *b. transcetolaza*, care catalizează reacții ca aceea a fosfatului de 6-fructoză cu fosfatul D-glicerinaldehidei, spre a da fosfat de tetroză și fosfat de 5-xiluloză; c. *fosfocetolaza*, care catalizează reacția fosfatului de 5-xiluloză cu fosfat anorganic transformîndu-le în fosfat de D-glicerinaldehidă și fosfat de acetil.

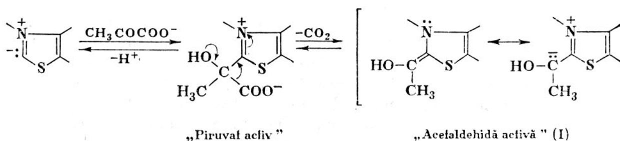
Prin reacții de schimb de deuteriu s-a dovedit că inelul de tiazoliu din tiamină trece, în soluție neutră, într-o ilidă (R. Breslow):

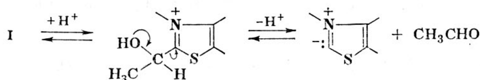


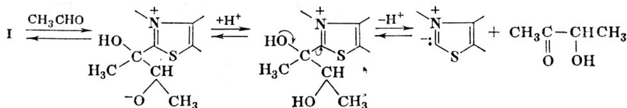
Inelul de tiazoliu din pirofosfat de tiamină — Ilidă

O asemenea ilidă este de așteptat să fie un nucleofil puternic și deci să reacționeze, ca și alte ilide (vol. I), cu grupa carbonil. Se crede, de aceea, că în reacțiile catalizate de carboxilază, ilida se adiționează la ionul de piruvat, dînd un așa-numit *piruvat activ*; acesta trece, prin eliminare de CO_2, în *acetaldehidă activă*. Aceasta din urmă elimină acetaldehida, regenerînd coenzima. Așa-numitul piruvat activ a putut fi izolat din sistemul enzimatic (Holzer) și s-a dovedit că el există în unele preparate de carboxilază naturală (Krampitz; Holzer; G. M. Brown).

Acetaldehida activă, preparată sintetic, reacționează cu acetaldehidă în prezență de carboxilază ce nu conține coenzimă, dînd acetoină.







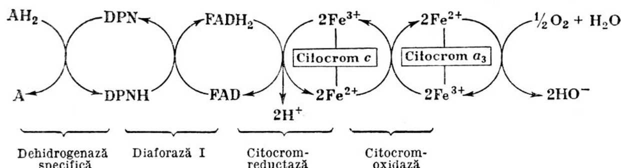
O asemenea schemă, deși corectă, nu redă rolul enzimei (proteinei specifice) care, evident, este important căci în lipsa enzimei reacția nu are loc (sau purcede cel mult cu viteză extrem de mică). Rolul enzimei constă probabil în a asigura prin legături slabe o anumită orientare a moleculelor substratului, așa încît acestea să se prezinte într-o poziție favorabilă atacului coenzimei (ea însăși legată de enzimă).

e. Coenzimele respirației. Este cunoscut rolul important al reacțiilor de oxidare cu oxigen molecular, pentru producerea energiei necesare funcțiilor vitale ale organismelor (v. p. 258; despre formarea legăturilor de fosfat bogate în energie, în reacții cuplate cu reacții de oxidare, v. p. 254). Nu există nici o enzimă capabilă să transfere direct, unei molecule de oxigen, hidrogenul eliminat de substraturile curente din organismele vii. Pentru a se combina cu oxigenul, este necesară intervenția unui sistem complex de enzime și coenzime. Enzimele fac parte din clasa oxido-reductazelor (dehidrogenaze și oxidaze); coenzimele sînt DPN, TPN, FMN, FAD și citocromii.

Hidrogenul cedat de substrat este întîi acceptat de DPN sau TPN, asociate după caz cu o enzimă specific adaptată substratului. Soarta coenzimelor hidrogenate care se formează (DPNH sau TPNH) depinde de condițiile, anaerobe sau aerobe, în care are loc reacția. În condiții anaerobe, DPNH cedează hidrogenul unui acceptor din mediul de reacție, de ex., în fermentația alcoolică, acetaldehidei care trece în etanol, în glicoliză, acidului piruvic care trece în acid lactic etc.

Proprietatea aceasta a dehidrogenazelor de a transfera hidrogen de la substrat la diferiţi acceptori a fost descoperită de Thunberg (1917). Tehnica folosită de acest cercetător pentru a decela transferul anaerob de hidrogen, sau mai corect pentru a pune în evidenţă prezenţa unui sistem enzimatic capabil de a transfera hidrogen, constă în folosirea colorantului albastru-metilen ca acceptor. Acesta se decolorează trecînd în leucoderivatul său.

Nici în condiţii aerobe, hidrogenul din DPNH sau TPNH nu este cedat direct unei molecule de oxigen, ci el este întîi transferat altor sisteme enzimatice care, abia ele, pot reacţiona cu oxigenul. Sînt mai multe căi posibile prin care hidrogenul substratului poate ajunge la oxigen. Un astfel de lanţ de reacţii este redat în următoarea schemă (ce foloseşte săgeţile curbe uzuale în biochimie):



Hidrogenul cedat de substratul AH_2, de exemplu codehidrazei I (DPN), este transferat flavin-adenin-dinucleotidei (FAD). De aici înainte atomii de hidrogen se desfac în protoni şi electroni: primii trec în soluţie (sub formă de ioni de hidroniu), iar electronii reduc ferul din citocrom (v. p. 598) de la starea trivalentă la starea bivalentă. Citocromul *c* redus reduce citocrom-oxidaza (citocrom a_3) care este singură capabilă de a ceda electroni oxigenului. Citocromii sînt deci transferaze de electroni (oxidaze aerobe). În schema de mai sus sînt indicate (pe rîndul de jos) enzimele (proteinele) ce acţionează în acest proces complicat (v. şi lista de la paginile următoare).

Transferul hidrogenului în etape, de la substrat la molecula de oxigen, face posibilă utilizarea, pentru nevoile organismului, a energiei degajate. Se ştie că această energie se înmagazinează în legăturile bogate în energie ale resturilor de fosfat în ATP sintetizat simultan cu reacţiile de oxidare. S-a arătat, în mai multe cazuri, de exemplu la oxidarea acidului β-hidroxibutiric în prezenţa unui sistem enzimatic respirator complet, că la consumarea unui atom de oxigen (adică la oxidarea a 2 H pînă la H_2O) apar trei molecule de ATP. În unele cazuri se ştie în ce mod o reacţie de dehidrogenare este cuplată cu o sinteză de ATP (v. un exemplu p. 255).

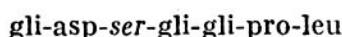
8. *Centre active ale enzimelor.* Se ştie că nu toate enzimele necesită colaborarea unei coenzime. Coenzime intervin mai ales în reacţiile de transfer: de hidrogen, de electroni (oxido-reduceri), de grupe de fosfat, de acetil etc. Numeroase enzime, printre care şi hidrolazele, îşi exercită acţiunea lor enzimatică fără intervenţia unei coenzime. Enzima este activă numai în forma ei

nativă, căci prin denaturare activitatea specifică a enzimelor dispare. Activitatea enzimatică este însă restabilită atunci cînd enzima poate fi regenerată, adică atunci cînd poate fi reconstituită structura terţiară sau cuaternară a proteinei distrusă prin denaturare (p. 427). Cum pînă în prezent structurile terţiare şi cuaternare ale enzimelor nu sînt destul de bine cunoscute, informaţiile noastre despre acest domeniu fundamental sînt încă reduse.

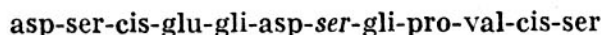
Se ştie însă că nu toată catena polipeptidică a enzimei participă la actul propriu-zis al catalizei, ci numai o mică porţiune a ei, numai anumite grupe, dintr-o regiune bine delimitată a catenei polipeptidice, aşa-numitul *centru activ al enzimei.* La această constatare s-a ajuns prin experienţe de inhibare a activităţii enzimei blocînd centrul activ cu anumiţi reactivi cu care acesta se combină (reversibil sau ireversibil). Inhibitorii de acest fel acţionează în proporţie stoechiometrică faţă de enzimă, ceea ce este un indiciu că ei reacţionează cu anumite grupe ale catenei polipeptidice.

Prin folosirea de inhibitori specifici au putut fi identificate cîteva centre active ale unor enzime. Astfel activitatea multor enzime, printre care se numără papaina şi dehidrogenaza fosfatului D-glicerinaldehidei, depinde de prezenţa unei grupe SH. Blocarea acestei grupe prin transformare stoechiometrică în *p*-clormercur-benzoat sau prin alchilare cu iodacetat inhibă activitatea enzimatică. O serie de enzime, printre care papaina, catepsina (p. 415) şi dehidrogenaza succinică, pierd activitatea la oxidare blîndă, de exemplu cu O_2 din aer în prezenţă de urme de metale grele, dar o recîştigă sub influenţa unor agenţi reducători, ca cisteina, glutationul redus sau chiar numai H_2S. Aceştia sînt toţi reactivi specifici pentru transformarea grupei S—S în 2SH.

Chimotripsina este inactivată prin combinare cu exact un mol de fluorură de acid diizopropil-fosforic (Bals şi colab., 1949). Prin hidroliza produsului cristalizat astfel obţinut, s-a stabilit că restul de diizopropil-fosforil este legat de restul CH_2OH al unei serine (Schaffer şi colab.). Folosind fluorură de acid diizopropil-fosforic radioactivă s-a dovedit că vecinătăţile centrului activ al chimotripsinei sînt:


gli-asp-*ser*-gli-gli-pro-leu

La tripsină, regiunea activă cuprinde succesiunea de amino-acizi:


asp-ser-cis-glu-gli-asp-*ser*-gli-pro-val-cis-ser

Prin tratarea chimotripsinei cu acetat de *p*-nitrofenil, la *pH* scăzut, se acetilează grupa CH_2OH a serinei active şi se formează un derivat acetilat izolabil, inactiv (alături de *p*-nitrofenol). Prin hidroliza acestei acetil-chimotripsine este confirmată succesiunea de amino-acizi arătată mai sus. Studii cinetice ale unor hidrolize catalizate de chimotripsină au dus la concluzia că, în afară de grupa alcoolică a serinei, mai iau parte la reacţii o grupă acidă şi o grupă bazică, ultima fiind foarte probabil un rest de imidazol histidinic din aceeaşi catenă. Această grupă intervine şi prin acţiunea ei nucleofilă (Hartley şi Kilby; Gutfreund şi Sturdevant; Bruice, Bender, Koshland).

Ribonucleaza, enzima care hidrolizează acidul ribonucleic, conţine o catenă polipeptidică unică, compusă din 124 amino-acizi, a căror succesiune a fost exact determinată (Hirs, Moore şi Stein, 1955—1961) (fig. 51, p. 776).

Structura terţiară a ribonucleazei este într-o mare măsură determinată de cele patru legături S—S dintre resturile de cisteină (porţiunile libere ale catenei au conformaţie de elice α). Prin reducerea S—S → 2 SH, activitatea enzimatică se pierde, o dată cu năruirea structurii terţiare; activitatea se restabileşte prin oxidare cu aer. S-a stabilit că activitatea enzimatică a ribonucleazei este determinată de colaborarea celor două resturi de histidină din poziţiile 12

Fig. 51. Catena polipeptidică a ribonucleazei.

și 119, cu grupa ε-NH_2 a restului de lisină din poziția 41 (Hirs, W. Stein și S. Moore, 1963). (Alchilarea cu acid iodacetic a unuia dintre aceste resturi de histidină împiedică alchilarea celuilalt rest, ceea ce indică vecinătatea lor în spațiu; blocarea grupei ε-NH_2 cu dinitrofluor-benzen duce la pierderea activității.) Aceste trei grupe apropiate în spațiu, în structura terțiară, fac parte din centrul activ al enzimei.

Prin polimerizarea 4(5)-vinilimidazolului se obține un compus ce conține resturi de imidazol legate de o catenă macromoleculară. Acest polimer este un catalizator mai activ decît imidazolul însuși pentru hidroliza esterilor și amidelor și funcționează deci ca o enzimă artificială. Se admite că două resturi vecine de imidazol acționează *simultan*, unul în forma anionică, celălalt în formă neutră (v. p. 564). Esterul sau amida sînt fixate printr-o legătură de hidrogen de restul neutru și apoi covalent de restul anionic. Molecula de substrat astfel fixată și activată reacționează cu apa în modul reprezentat schematic (după Overberger, 1965):

Clasificarea enzimelor. Se cunosc în prezent cîteva sute de enzime dar, avînd în vedere complexitatea proceselor chimice ce au loc în organismele vii, numărul enzimelor apărînd în natură trebuie să fie mult mai mare. Structura enzimelor este încă prea puţin cunoscută pentru a putea servi ca bază a unei clasificări. De aceea enzimele se clasifică după tipul reacţiilor pe care le provoacă sau după substraturile asupra cărora acţionează.

Numele enzimelor se formează adăugîndu-se sufixul *ază* la numele reacţiilor provocate sau al substratului lor. Excepţie fac numele istorice ale unor enzime, cum sînt emulsina, zimaza, pepsina etc.

În clasificarea adoptată aici enzimele sînt împărţite (după Hoffmann-Ostenhof, 1953) în cinci clase principale, fiecare divizată în mai multe subclase: 1. *hidrolaze*, 2. *transferaze*, 3. *oxido-reductaze*, 4. *liaze* şi *sintetaze* şi 5. *izomeraze* şi *racemaze*. La drept vorbind, aproape toate reacţiile enzimatice sînt reacţii de transfer ale unor grupe de atomi de la un donor la un acceptor. Astfel hidrolizele sînt reacţii de transfer ale unor grupe acil, glicozil etc., cedate de substrat către apă ca acceptor, iar reacţiile de oxido-reducere sînt reacţii de transfer de hidrogen sau de electroni. Termenul de transferaze se foloseşte însă, în nomenclatura curentă, mai ales pentru transaminări, transmetilări şi transacetilări.

După o clasificare mai nouă (Union of Biochemistry Commission of Enzymes, 1961) enzimele sînt împărţite în şase clase: 1. oxido-reductaze; 2. transferaze; 3. hidrolaze; 4. liaze; 5. izomeraze; 6. ligaze (sintetaze), fiecare divizată, la rîndul ei, în mai multe subclase. Fiecare enzimă este desemnată prin patru cifre, de exemplu enzima 1.1.1.1 (dehidrogenaza alcoolului) este o oxido-reductază (clasa 1), acţionează asupra grupei CHOH a donorului (subclasa 1) cu DPN sau TPN ca acceptor (subsubclasa 1) şi este primul termen din această ultimă diviziune.

Repartizarea unei enzime într-o clasă sau alta este deci adeseori arbitrară (aceeaşi enzimă poate fi repartizată în două clase, sau enzime înrudite apar în clase diferite); o clasificare mai raţională este dificilă în stadiul actual.

În tabela 31 sînt enumerate, ca exemple, cîteva enzime şi reacţii enzimatice mai importante; multe din ele au fost descrise mai amplu în alte capitole ale acestei cărţi (v. indexul alfabetic).

Tabela 31

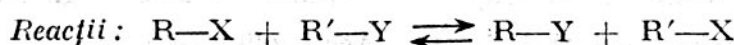
Principalele enzime

I. Hidrolaze

1. *Esteraze*	*Reacţii: hidrolize de esteri, amide, peptide*
a. Carboxiesteraze (ficat, alte organe)	Butirat de etil, alţi esteri → acizi + alcooli
b. Lipaze (pancreas, seminţe, bacterii)	Grăsimi → acizi + glicerină
c. Colinesterază (sînge, ţesuturi animale)	Acetilcolină → colină + acid acetic
d. Tanază (plante)	Galotanin → acid galic + monozaharidă
e. Fosfataze (ţesuturi vegetale şi animale)	Esteri ai acidului fosforic → acid fosforic + + alcooli
f. Sulfataze (ţesuturi vegetale şi animale)	Esteri ai acidului sulfuric → acid sulfuric + + alcooli

2. *Glicozidaze*	*Hidrolizează legături glicozidice*
A. Oligozaharidaze	Ex.: α-Glicozidaze (maltaze) β-Glicozidaze (emulsină) α-Galactozidaze β-Galactozidaze Invertază (hidrol. zaharoza) etc.
B. Polizaharidaze	α-Amilaze β-Amilaze Cicloamilaze (din *Bacillus macerans*) Celulaze Poligalacturonidaze Chitinaze Hialuronidaze
3. *Amidaze*	*Hidrolizează legătura:* C—N
a. Asparaginază	Asparagină → acid asparagic + NH_3
b. Glutaminază	Glutamină → acid glutamic + NH_3
c. Arginază (ficat)	Arginină → ornitină + uree
d. Ureează (bacterii, soia)	Uree → CO_2 + NH_3
4. *Proteaze*	*Hidrolizează legături peptidice*
A. Endopeptidaze	Proteine → peptide Pepsina (suc stomacal) Tripsina şi chimotripsina (suc intestinal) Catepsina (intracelulară)
B. Exopeptidaze	Carboxipeptidaze Aminopeptidaze Glicil-glicin-peptidază L-Alanil-glicin-peptidază Prolidază Prolinază etc.
5. *Purin-desaminaze*	*Amino-purine → hidroxi-purine* + NH_3
a. Adenază	Adenină → hipoxantină + NH_3
b. Guanază	Guanină → xantină + NH_3
6. *Nucleaze*	*Hidrolizează acizi nucleici*
A. Polinucleotidaze (Ribonuclează şi desoxiribonuclează) (suc pancreatic şi suc intestinal)	Polinucleotide → mononucleotide
B. Nucleotidaze	Nucleotide → nucleozide
C. Nucleozidaze	Nucleozide → pentoză + pirimidină sau purină

II. Transferaze


Reacții: R—X + R′—Y ⇄ R—Y + R′—X

1. *Transmetilaze*	
a. Transmetilaza colină-homocisteină	Colină + homocisteină → metionină
b. Transmetilaza betaină-homocisteină	Betaină + homocisteină → metionină
c. Transmetilaza metionină-glicocol	Metionină + glicocol → sarcosină
d. Transmetilaza metionină-noradrenalină	Metionină + noradrenalină → adrenalină etc.

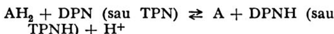
2. *Transacilaze* (în special transacetilaze)	*Transfer de grupe acetil de la acetil-coenzimă A la diferite substraturi*
a. Arilamino-transacetilază (ficat)	Acetil-CoA + arilamine → acetil-arilamine
b. Glucozamin-transacetilază (ficat)	Acetil-CoA + D-glucozamină → N-Acetil-D-glucozamină
c. Colin-acetilază (țesut nervos)	Acetil-CoA + colină → acetilcolină
d. Acetil-CoA-transacetilază (țesuturi animale)	2 Acetil-CoA → acetoacetil-CoA
e. Oxaloacetat-transacetilază (răspîndire universală)	Acetil-CoA + acid oxalilacetic → acid citric
3. *Transglicozilaze*	*Transferă la alte substraturi resturi de D-glucoză legate în poziția* 1α, *de diferite grupe* R
a. Fosforilaza amidonului (sau enzima P) (universal răspîndită)	Amiloză + glucoză-1-fosfat → lungește catena amilozei cu un rest de glucoză, liberînd H_3PO_4
b. Enzima Q (factorul de ramificare) (universal răspîndită)	Transferă o porțiune dintr-o catenă de amiloză (poliglucoză cu legături 1,4-α) de la o poziție 4 la o poziție 6
c. Transglucozilaza zaharozei (bacterii)	*n* Zaharoză → $(1,4\text{-}\alpha\text{-glucoză})_n$ + *n* fructoză
4. *Transfosfataze* (fosfokinaze)	*Transferă resturi de fosfat de la acid adenosintrifosforic (ATP) la cele mai variate substraturi, conservînd energia în noua legătură de fosfat formată*
a. Hexokinază (drojdie, țesuturi animale) (necesită Mg^{2+})	D-Glucoză + ATP → D-glucoză-6-fosfat + + ADP
b. Fructokinază (ficat, mușchi, bacterii) (necesită Mg^{2+}, K^+)	D-Fructoză + ATP → fructoză-6-fosfat + + ADP
c. Fosfohexokinază (în toate țesuturile) (necesită Mg^{2+})	Fructoză-6-fosfat + ATP → fructoză-1,6-difosfat + ADP
d. Triokinază (ficat) (Mg^{2+})	D-Glicerinaldehidă + ATP → D-glicerinaldehidă-3-fosfat + ADP
e. Adenosinkinază (în toate țesuturile) (Mg^{2+})	Adenosină + ATP → Acid adenosin-5′-fosforic + ADP
f. Adeninkinază (miokinază) (în toate țesuturile) (Mg^{2+})	Acid adenosin-5′-fosforic + ATP ⇄ 2 ADP
g. Enzima codehidrazei I (țesuturi animale, drojdie) (Mg^{2+})	DPN + ATP → TPN + ADP
h. Flavokinază (țesuturi animale, plante, drojdie) (Mg^{2+})	Riboflavină + ATP → Acid riboflavinfosforic (FMN) + ADP
i. Fosfokinaza panteteinei (Mg^{2+})	Panteteină + ATP → pantetein-4′-fosfat + + ADP
j. Fosfokinaza creatinei (enzima lui Lohmann) (mușchi)	Creatină ⇄ fosfocreatină
k. Fosfokinaza argininei (mușchii nevertebratelor)	Arginină ⇄ fosfoarginină
5. *Transaminaze* (Coenzimă: fosfat de piridoxal)	*Transferă reductiv și stereospecific grupa* NH_2 *de la acid* L-*glutamic la diferiți acizi* α-*cetonici*
Transaminaza L-glutamică	Acid L-glutamic + acid piruvic → L-alanină + acid α-cetoglutaric (sinteze de amino-acizi)

III. Oxido-reductaze

1. *Transhidrogenaze anaerobe*

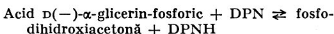
Reacția generală (A = substrat):

A. *Coenzime: codehidrazele I sau II* (DPN și TPN)


$AH_2 + DPN$ (sau TPN) $\rightleftarrows$ A + DPNH (sau TPNH) + H^+

(DPNH și TPNH sînt oxidate de flavoproteine)

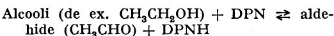
a. Dehidrogenaza α-glicero-fosforică (drojdie, țesuturi animale)


Acid D(−)-α-glicerin-fosforic + DPN $\rightleftarrows$ fosfo-dihidroxiacetonă + DPNH

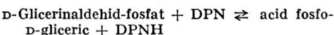
b. Dehidrogenaza lactică (țesuturi animale)


Acid L(+)-lactic + DPN $\rightleftarrows$ acid piruvic + + DPNH

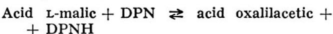
c. Dehidrogenaza alcoolilor (drojdie, unele țesuturi animale)


Alcooli (de ex. CH_3CH_2OH) + DPN $\rightleftarrows$ aldehide (CH_3CHO) + DPNH

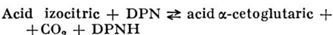
d. Dehidrogenaza fosfatului de trioză (drojdie, țesuturi animale)


D-Glicerinaldehid-fosfat + DPN $\rightleftarrows$ acid fosfo-D-gliceric + DPNH

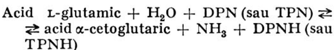
e. Dehidrogenaza malică (țesuturi animale, plante, bacterii)


Acid L-malic + DPN $\rightleftarrows$ acid oxalilacetic + + DPNH

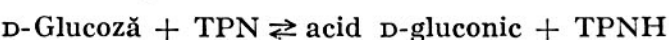
f. Dehidrogenaza izocitrică (mult răspîndită) (Mn^{2+})


Acid izocitric + DPN $\rightleftarrows$ acid α-cetoglutaric + + CO_2 + DPNH

g. Dehidrogenaza L-glutamică (țesuturi vegetale)


Acid L-glutamic + H_2O + DPN (sau TPN) $\rightleftarrows$ $\rightleftarrows$ acid α-cetoglutaric + NH_3 + DPNH (sau TPNH)

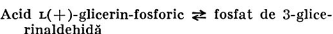
h. Dehidrogenaza D-glucozei (globule roșii din sînge)


D-Glucoză + TPN $\rightleftarrows$ acid D-gluconic + TPNH

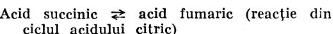
B. *Transhidrogenaze anaerobe fără coenzimă*

Reduc direct citocromul b și (experimental) albastrul-metilen

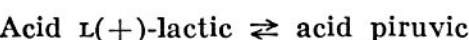
a. Dehidrogenaza α-glicero-fosfatului (insolubilă) (plante, animale, bacterii)


Acid L(+)-glicerin-fosforic $\rightleftarrows$ fosfat de 3-glicerinaldehidă

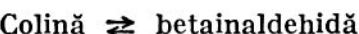
b. Hidrogenaza fumarică (răspîndită universal)


Acid succinic $\rightleftarrows$ acid fumaric (reacție din ciclul acidului citric)

c. Dehidrogenaza lactică (drojdie)


Acid L(+)-lactic $\rightleftarrows$ acid piruvic

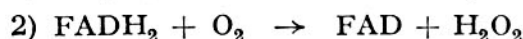
d. Dehidrogenaza colinei (țesuturi animale)


Colină $\rightleftarrows$ betainaldehidă

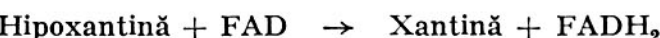
2. *Transhidrogenaze aerobe*

A. *Grupă prostetică: flavin-adenin-dinucleotida (FAD)*; atacă direct substratul (flavoproteine)

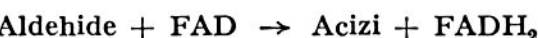

Reacții: 1) AH_2 + FAD → A + $FADH_2$


2) $FADH_2 + O_2$ → FAD + H_2O_2

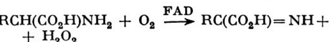
a. Xantin-oxidază (enzima lui Schardinger) (lapte, țesuturi animale)


Hipoxantină + FAD → Xantină + $FADH_2$

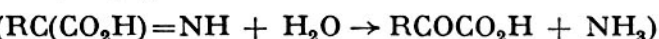

Xantină + FAD → Acid uric + $FADH_2$


Aldehide + FAD → Acizi + $FADH_2$

b. D-Aminoacid-oxidaze (țesuturi animale)


$RCH(CO_2H)NH_2 + O_2 \xrightarrow{FAD} RC(CO_2H){=}NH +$ $+ H_2O_2$

c. L-Aminoacid-oxidaze (țesuturi animale)


($RC(CO_2H){=}NH + H_2O \rightarrow RCOCO_2H + NH_3$)

B. *Grupă prostetică FAD; acceptă hidrogen numai de la DPNH sau de la TPNH*

a. Diaforaza I


$DPNH + FAD \rightarrow DPN + FADH_2$

b. Diaforaza II (țesuturi animale)


$TPNH + FAD \rightarrow TPN + FADH_2$

C. *Grupa prostetică FMN; acceptă hidrogen de la TPNH*


$TPNH + FMN \rightarrow TPN + FMNH_2$

Enzima galbenă veche (Warburg) (globule roșii ale sîngelui)

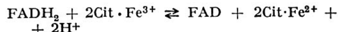
Reduce albastrul-metilen (nu însă citocromul *c*)

3. *Transelectronaze*

A. *Transelectronaze anaerobe*


Reacție: $R + R'^{+} \rightleftarrows R^{+} + R'$

a. Reductaza citocromului *c* (în toate celulele anaerobe)


$FADH_2 + 2Cit \cdot Fe^{3+} \rightleftarrows FAD + 2Cit \cdot Fe^{2+} + 2H^{+}$

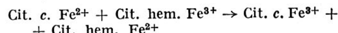
b. Reductaza citocromului *b* (în toate celulele anaerobe)

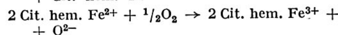
Catalizează reducerea citocromului *b* de către sistemul dehidrogenazelor fără coenzimă. (Citocromul *b* redus este oxidat de citocromul *c*, sub acțiunea unei alte enzime; poate fi oxidat încet și de O_2, fără o oxidază.)

B. *Transelectronaze aerobe*

Citocrom-oxidaza (oxidaza citocromului *c*) sau fermentul respirator roșu al lui Warburg. Grupă prostetică: citohemină (v. p. 598) (în toate celulele aerobe)

Reacție:

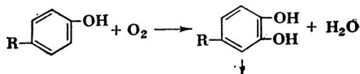

$Cit.\ c.\ Fe^{2+} + Cit.\ hem.\ Fe^{3+} \rightarrow Cit.\ c.\ Fe^{3+} + Cit.\ hem.\ Fe^{2+}$


$2\ Cit.\ hem.\ Fe^{2+} + {}^{1}/_{2}O_2 \rightarrow 2\ Cit.\ hem.\ Fe^{3+} + O^{2-}$

(Oxidează citocromul *c*. Citocrom-oxidaza redusă oxidează direct O_2.)

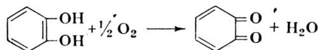
4. *Oxidaze*

a. Monofenol-oxidaze (tirosinaza) (ciuperci) (grupă prostetică: cupru)



Tirosină — Dopa-chinonă → Melanină

b. Polifenol-oxidaze (ciuperci, cartofi) (grupă prostetică: cupru)



c. Oxidaza ascorbică (plante) (grupă prostetică: cupru)

Acid ascorbic → acid dehidroascorbic

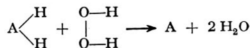
d. Uricooxidaza (uricaza) (ficatul mamiferelor cu excepția primatelor; diptere; gasteropode) (grupă prostetică: zinc)

Acid uric → alantoină (cu formare de H_2O_2)

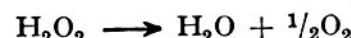
5. *Peroxidaze și catalaze*

Enzime distrugătoare ale apei oxigenate

a. Peroxidaze (aproape în toate celulele vegetale)


$AH_2 + H_2O_2 \rightarrow A + 2H_2O$

b. Catalaze (în toate celulele animale și vegetale)


$H_2O_2 \rightarrow H_2O + {}^{1}/_{2}O_2$

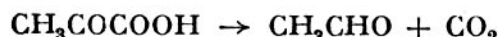
IV. Liaze și sintetaze

1. *Carboliaze și carbosintetaze*

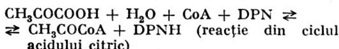
Rup, respectiv creează, o legătură între doi atomi de carbon

A. *Carboxilaze și decarboxilaze*
Coenzimă: cocarboxilază (tiamină-pirofosfat)

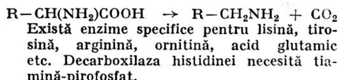
a. Carboxilaza (drojdie, bacterii)


$CH_3COCOOH \rightarrow CH_3CHO + CO_2$

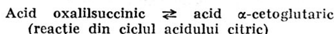
b. Oxidaza piruvică (țesuturi animale) (necesită, pe lîngă cocarboxilază, coenzimă A și DPN)


$CH_3COCOOH + H_2O + CoA + DPN \rightleftarrows$
$\rightleftarrows CH_3COCoA + DPNH$ (reacție din ciclul acidului citric)

c. Aminoacid-decarboxilaze (bacterii)

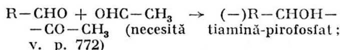

$R-CH(NH_2)COOH \rightarrow R-CH_2NH_2 + CO_2$
Există enzime specifice pentru lisină, tirosină, arginină, ornitină, acid glutamic etc. Decarboxilaza histidinei necesită tiamină-pirofosfat.

d. Decarboxilaza oxalo-succinică (toate celulele)


Acid oxalilsuccinic $\rightleftarrows$ acid α-cetoglutaric (reacție din ciclul acidului citric)

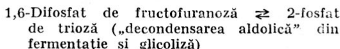
B. *Carboligaze*

Carboligaza acetaldehidei (drojdie)

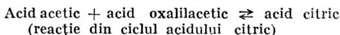

$R-CHO + OHC-CH_3 \rightarrow (-)R-CHOH-$
$-CO-CH_3$ (necesită tiamină-pirofosfat; v. p. 772)

C. *Aldolaze*

a. Aldolaza (trioze-fosfat-liază) (drojdie, țesuturi animale și vegetale)

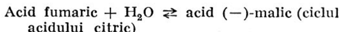

1,6-Difosfat de fructofuranoză $\rightleftarrows$ 2-fosfat de trioză („decondensarea aldolică” din fermentație și glicoliză)

b. Citrază (bacterii)


Acid acetic + acid oxalilacetic $\rightleftarrows$ acid citric (reacție din ciclul acidului citric)

2. *Hidrataze și dehidrataze*

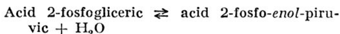
a. Fumarază


Acid fumaric + $H_2O \rightleftarrows$ acid (−)-malic (ciclul acidului citric)

b. Aconitază

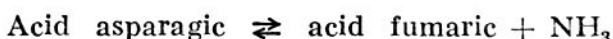

Acid citric $\rightleftarrows$ acid aconitic $\rightleftarrows$ acid izocitric

c. Enolază (drojdie, multe țesuturi)


Acid 2-fosfogliceric $\rightleftarrows$ acid 2-fosfo-*enol*-piruvic + H_2O

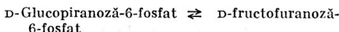
3. *Liaze și sintetaze ale legăturii* C—N

a. Aspartază (bacterii)

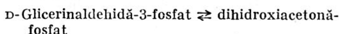

Acid asparagic $\rightleftarrows$ acid fumaric + NH_3

V. Izomeraze și racemaze

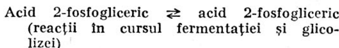
a. Oxo-izomeraza (epimeraza)


D-Glucopiranoză-6-fosfat $\rightleftarrows$ D-fructofuranoză-6-fosfat

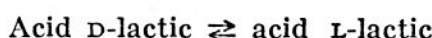
b. Izomeraza fosfaților de trioze


D-Glicerinaldehidă-3-fosfat $\rightleftarrows$ dihidroxiacetonă-fosfat

c. Fosfo-gliceromutaza (*a*, *b* și *c*; se găsesc în cele mai variate țesuturi animale și vegetale)


Acid 2-fosfogliceric $\rightleftarrows$ acid 2-fosfogliceric (reacții în cursul fermentației și glicolizei)

d. Racemază lactică (țesuturi animale, bacterii)


Acid D-lactic $\rightleftarrows$ acid L-lactic

e. Racemaza alaninei (bacterii)


L-Alanină $\rightleftarrows$ D-Alanină

PARTEA VI

DOUĂ CLASE DE PRODUȘI NATURALI

Cercetarea compușilor organici naturali a constituit, încă de la început, unul din țelurile de căpetenie ale chimiei organice și nu a încetat pînă în prezent să trezească cel mai viu interes, atît teoretic cît și practic. Numărul imens de produși naturali cunoscuți și descoperirea necontenită a unor compuși noi în natură, apoi varietatea imprevizibilă a structurilor acestora dovedesc capacitatea de sinteză practic nelimitată a organismelor vii, mai ales a celor vegetale. În cartea de față, principalele grupe de produși naturali, cum sînt grăsimile, hidrații de carbon, α-amino-acizii, coloranții naturali, vitaminele, coenzimele, hormonii etc., au fost tratate la locul indicat prin structura lor, în cadrul clasificării sistematice a compușilor organici. Sînt însă două mari grupe de produși naturali de origine vegetală: *compușii cu schelet poliizoprenic* și *alcaloizii* (primii cuprinzînd hidrocarburi, alcooli, aldehide și cetone, iar ultimii compuși azotați, în cea mai mare parte heterociclici) a căror încadrare în clasificarea generală ar fi improprie unei expuneri unitare. Cu aceste două clase de compuși se ocupă această ultimă parte a prezentei cărți.

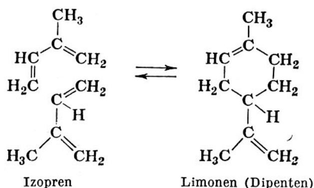
A. PRODUȘI NATURALI CU SCHELET POLIIZOPRENIC (IZOPRENOIDE)

Prezentare. Din cele mai variate materiale vegetale au fost izolate, încă de mult, numeroase hidrocarburi izomere cu formula moleculară $C_{10}H_{16}$, numite *terpeni.* Tot în plante se găsesc *sesquiterpeni* $C_{15}H_{24}$, *diterpeni* $C_{20}H_{32}$ și unii compuși (majoritatea oxigenați) derivînd de la *triterpeni* $C_{30}H_{48}$. *Carotinoidele*, de asemenea mult răspîndite în natură, sînt reprezentate, în marea lor majoritate, prin compuși cu molecule de 40 atomi de carbon, corespunzînd unor tetraterpeni. În sfîrșit, în regnul vegetal se întîlnesc destul de frecvent hidrocarburi macromoleculare cum sînt *cauciucul*, *gutaperca* și *balata*, care corespund formulei $(C_5H_8)_n$ (n fiind un număr mare) și care, prin urmare, pot fi cuprinse sub denumirea de *politerpeni.*

Este ușor de văzut că formulele moleculare de mai sus sînt multipli de 2, 3, 4, 6, 8 și n ai unei unități C_5H_8. O hidrocarbură volatilă (p. f. 34°) cu această formulă fusese obținută încă de mult prin distilarea uscată a cauciucului (Faraday, 1826; A. Bouchardat, 1837; W. A. Tilden, 1884) și numită

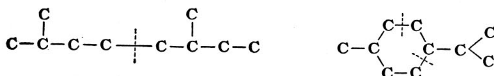
izopren (G. Williams, 1860). Structura izoprenului a fost definitiv stabilită de V. N. Ipatiev (1897).

S-a mai observat (în 1868) formarea de izopren, la trecerea uleiului de terebentină (a cărui componentă principală este un terpen, α-pinenul, $C_{10}H_{16}$), printr-un tub de fer încălzit la roşu. Alţi monoterpeni se comportă la fel (Tilden, 1884). Pe de altă parte, izoprenul încălzit la 280°, în tuburi de sticlă închise în flacără, se transformă, pînă la stabilirea unui echilibru, într-un terpen, *limonenul racemic* sau *dipentenul* (Bouchardat, 1878). Reacţia aceasta a fost interpretată corect (Ipatiev, 1897) ca o împreunare a două molecule de izopren, fără migrare de hidrogen, şi face deci parte din clasa de reacţii numite mai tîrziu sinteze dien:

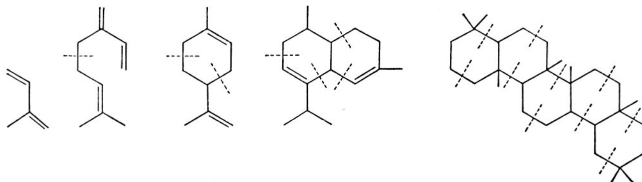


Izopren Limonen (Dipenten)

Din examinarea structurii terpenilor reiese că scheletul hidrocarbonat al acestor compuşi este compus din două unităţi de izopren, legate de obicei „cap la coadă" (dar în unele cazuri rare şi în alt mod):



Cercetarea terpenilor superiori (sesquiterpeni, diterpeni, triterpeni) a arătat că şi aceşti produşi naturali sînt construiţi din resturi de izopren:


Izopren Un terpen aciclic (Mircen) Un terpen monociclic (Limonen) Un sesquiterpen (Cadinen) Scheletul unui triterpen pentaciclic (β-Amirina)

S-a recunoscut astfel în „regula izoprenică" un principiu general al biosintezei vegetale (L. Ruzicka, 1921). Regula izoprenică a devenit o preţioasă călăuză în lucrările pentru stabilirea structurii terpenilor superiori, a deriva-

ţilor lor oxigenaţi, a carotinoidelor şi mai tîrziu a steroidelor. Este deci justificat numele de *izoprenoide* ce se dă tuturor compuşilor cu schelet poliizoprenic.

Regula izoprenică are totuşi un caracter pur formal. Lucrările biochimice moderne au arătat că izoprenul nu este ca atare un intermediar în biosinteza compuşilor cu schelet poliizoprenic. Această sinteză decurge de fapt prin intermediul unor compuşi oxigenaţi cu schelet izopentanic şi structură mai complicată decît a izoprenului (v. „Biosinteza izoprenoidelor").

I. TERPENOIDE

Hidrocarburile de origine vegetală numite terpeni se împart, după cum s-a mai spus, în *monoterpeni* (sau terpeni, $C_{10}H_{16}$), *sesquiterpeni* ($C_{15}H_{24}$), *diterpeni* ($C_{20}H_{32}$) şi *triterpeni* ($C_{30}H_{48}$). Afară de aceste hidrocarburi sînt mult răspîndiţi în natură derivaţi oxigenaţi ai lor (alcooli, aldehide, cetone, epoxizi şi acizi), uneori mai bogaţi sau mai săraci în hidrogen decît terpenii de bază, dar avînd acelaşi număr de atomi de carbon în molecule ca aceştia. Pentru toţi aceşti produşi naturali s-a introdus denumirea de *terpenoide*. Se disting deci *monoterpenoide* (sau mai simplu *terpenoide*), *sesquiterpenoide* etc.

Terpenii $C_{10}H_{16}$ se împart în trei clase: *terpeni aciclici* (cu trei duble legături), *terpeni monociclici* (cu două duble legături) şi *terpeni biciclici* (cu o singură dublă legătură). Sesquiterpenii apar de asemenea în forme aciclice şi ciclice, după cum se va arăta mai departe. În sfîrşit se cunosc numeroşi derivaţi oxigenaţi ai tuturor acestor grupe de terpeni.

Terpenoidele (C_{10}) şi sesquiterpenoidele (C_{15}) se găsesc în uleiurile eterice volatile, izolate din plante. Diterpenoidele (C_{20}) şi triterpenoidele (C_{30}) se obţin din gume şi răşini vegetale nevolatile. Numai puţine substanţe din această clasă sînt de origine animală (de ex. squalenul).

Uleiuri eterice. Încă din secolul al XVII-lea s-a observat deosebirea dintre uleiurile grase nevolatile, din plante, şi unele uleiuri distilabile cu vapori de apă, numite *uleiuri eterice* sau *uleiuri esenţiale*. Acestea se găsesc mai ales în flori, fructe şi frunze şi mai rar în lemne (de ex. lemnele de camfor şi de santal). Din cauza mirosului lor plăcut, uleiurile eterice sînt utilizate pe scară largă în industria parfumurilor.

Metoda obişnuită pentru izolarea uleiurilor eterice constă în distilarea plantelor sau părţilor de plantă, cu vapori de apă. Unele uleiuri eterice nu suportă acest tratament şi de aceea se extrag cu dizolvanţi, ca eterul de petrol, benzenul, tetraclorura de carbon etc.

Un procedeu dînd bune rezultate (pentru flori de iasomie şi de tuberoză) este extragerea cu grăsimi (enfleurage, practicat la Grasse, în Franţa de Sud). Florile se aşază pe suprafeţe netede, unse cu o grăsime animală solidă, şi se înnoiesc de atîtea ori pînă ce grăsimea se saturează cu uleiul eteric. Uleiul eteric se extrage apoi din grăsime cu alcool.

Numărul uleiurilor eterice fabricate în scopuri practice trece de o mie. În tabela 32 este redată compoziţia cîtorva dintre ele. După cum se vede, uleiurile eterice sînt amestecuri complicate de numeroase substanţe. Compoziţia uleiurilor eterice variază mult, nu numai cu specia botanică, dar şi cu regiunea şi clima în care creşte planta.

Uleiurile eterice se utilizează fie ca atare, fie se separă în componente, care apoi se amestecă cu alte substanţe pentru obţinerea parfumurilor. Izolarea diverselor componente se face prin distilare, mai ales atunci cînd este vorba de terpeni, sau prin cristalizare, în cazul derivaţilor oxigenaţi solizi. Uneori se aplică metode chimice. Astfel, alcoolii primari se izolează cu ajutorul combinaţiei pe care o formează cu clorura de calciu (aşa se obţine geraniolul, din

uleiurile de iarbă de lemon și de citronela; citronelolul nu formează o asemenea combinație). Aldehidele se izolează cu ajutorul combinației bisulfitice (de ex. citralul din uleiul de lămîie sau din uleiul de iarbă de lemon) etc.

În afară de terpeni și camfori, unele uleiuri eterice conțin și combinații aromatice, cum sînt eugenolul și alți eteri fenolici înrudiți cu el (vol. I), apoi aldehida cinamică etc. Remarcabilă este apariția indolului și a esterului acidului antranilic, în unele uleiuri eterice. Aceste combinații azotate influențează în mod favorabil aroma uleiurilor eterice și se adaugă uneori și în parfumurile artificiale sau sintetice.

Tabela 32

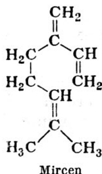
Compoziția cîtorva uleiuri eterice

Ulei de:	Izolat din:	Componente principale:
Anason	Fructe de anason *(Pimpinella anisum)*	Anetol (80—90%)
Bergamot	Cojile fructelor de portocal, *Citrus aurantium* subspecia Bergamia (Sicilia)	Acetat de (—)-linalil, (—)-linalool, nerol, terpineol, bergapten, (—)-pinen, (—)-camfen, (+)-limonen, bisabolen
Cananga sau ylang-ylang	Flori de *Cananga odorata* (Filipine, Java, Madagascar)	(—)-Linalool, geraniol, nerol, eter metilic al *p*-cresolului, eugenol, izoeugenol, safrol, acetat de benzil, cadinen, farnesol
Chimen	Fructe de *Carum carvi*	Carvonă (50—60%), (+)-limonen, dihidrocarvonă, dihidrocarveol, carveol
Citronela	Iarbă de *Cymbopogon nardus* (Ceylon și Java)	Hidrocarburi (10—15%: camfen, dipenten, (—)-limonen), metilheptenonă, (+)-citronelol, (—)-borneol, geraniol, nerol, acetat de geranil, acetat și butirat de (+)-citronelil
Iarbă de lemon	*Cymbopogon flexuosus* (India)	Citral (70—85%), metilheptenonă, nerol, farnesol, geraniol, dipenten, dodecil-aldehidă
Levănțică	Flori de *Lavendula officinalis*	Acetat de linalil (30—60%), butirat de linalil, linalool, geraniol liber și esterificat, cumarină, cineol, valeraldehidă
Molură (Fenchel)	Sămînță de molură *(Foeniculum vulgare)*	Anetol (50—60%), fenchonă, (+)-pinen, camfen, α-felandren, dipenten
Neroli sau flori de portocal amar	*Citrus bigaradia risso* (Franța sudică, Spania)	Hidrocarburi (27%: pinen, camfen, dipenten), (—)-linalool (30%), geraniol, nerol, acetați de linalil, geranil și neril, farnesol, nerolidol, indol (sub 0,1%), esterul metilic al acidului antranilic (pînă la 16%)
Trandafir	Flori de *Rosa damascena* (Bulgaria) și *Rosa centifolia* (Franța de Sud)	Geraniol, nerol și (—)-citronelol (împreună 66—74%), fenil-etil-alcool (1%; pînă la 50%, în uleiul extras din ape), citronelal, citral, nonil-aldehidă, eugenol
Valeriană	Odolean *(Valeriana officinalis)*	Acid butiric, acid valerianic, (—)-camfen, (—)-pinen, (—)-borneol, valerianat de bornil

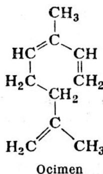
Cercetarea monoterpenoidelor a preocupat, la sfîrşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului al XX-lea, pe numeroşi cercetători, ca O. Aschan, V. B. Markovnikov, A. Reformatsky, G. Wagner, L. A. Ciugaev, N. Kijner, S. Namiotkin, F. W. Semmler, F. Tiemann, A. Baeyer, J. Bredt, O. Wallach, H. Meerwein, P. Barbier, W. H. Perkin, J. L. Simonsen şi alţii. Cunoaşterea sesqui-, di- şi triterpenoidelor se datoreşte, în primul rînd, lucrărilor lui L. Ruzicka (după 1920). Cu toate că monoterpenoidele au structuri relative simple, lucrările din acest domeniu au prezentat la vremea lor dificultăţi considerabile, din cauza uşurinţei cu care se produc anumite transpoziţii moleculare, descoperite şi studiate pentru prima oară în această clasă de compuşi. O altă dificultate, întîmpinată în special la terpenoidele superioare şi la steroide, provine din prezenţa mai multor atomi de carbon asimetrici, ceea ce dă naştere unor izomerii şi unor efecte de conformaţie complicate. Domeniul compuşilor cu schelet izoprenic a constituit şi constituie încă un vast cîmp de experienţe pentru metodele şi teoriile chimiei organice.

1. MONOTERPENOIDE ACICLICE

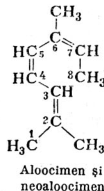
Hidrocarburi. În natură au fost găsiţi doi terpeni aciclici (avînd deci trei duble legături în moleculă), *mircenul*, în uleiul de *Myrcia acris* şi în alte uleiuri eterice, şi *ocimenul*, în frunzele de busuioc *(Ocimum basilicum)* şi în alte plante.



Mircen



Ocimen



Aloocimen şi neoaloocimen

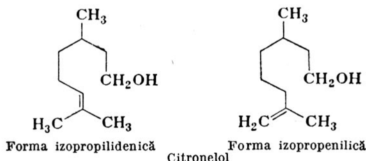
Mircenul se obţine prin piroliza β-pinenului, iar ocimenul prin piroliza α-pinenului (v. formulele p. 814) (B. A. Arbuzov, 1934). În condiţiile acestei reacţii din urmă, ocimenul se izomerizează în *aloocimen*, în care cele trei duble legături sînt conjugate. În condiţii de reacţie puţin diferite se obţine, alături de aloocimen, şi un stereoizomer al său, *neoaloocimenul.*

Prin studiul sintezelor dien ale acestor hidrocarburi, cu diferite filodiene, s-a stabilit că aloocimenul este 2,6-dimetil-2,4,6-octatriena cu configuraţie *trans* la dublele legături din poziţiile 4 şi 6, în timp ce în neoaloocimen dublele legături au configuraţia 4-*trans*-6-*cis* (K. Alder, 1957). Neoaloocimenul se transformă sub acţiunea catalitică a iodului în aloocimen.

Alcooli şi aldehide cu o singură dublă legătură. *Citronelolul*, $C_{10}H_{20}O$, levogir, a fost izolat, amestecat cu puţin geraniol, de care este greu de separat, din uleiul de trandafir *(Rosa damascena)*, sub numele de *rodinol*, şi mai tîrziu din uleiul de muşcată *(Pelargonium odoratissimum)*. (+)-Citronelolul se găseşte de asemenea în natură, în uleiul de citronela (v. tabela 32). Citronelolul

(dextrogir) pur a fost obţinut din aldehida corespunzătoare, citronelalul, prin reducere cu amalgam de sodiu şi acid acetic. Citronelolul este mult apreciat în parfumerie.

Citronelolul este un amestec a doi izomeri, cu proprietăţi mult asemănătoare şi, de aceea, foarte greu de separat:

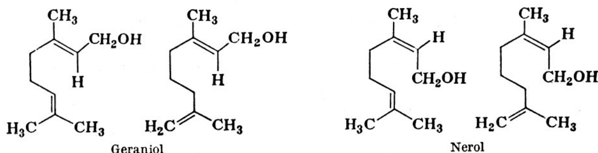


Forma izopropilidenică Forma izopropenilică
Citronelol

Oxidarea citronelolului cu ozon şi cu alţi agenţi oxidanţi duce la acetonă şi formaldehidă, ceea ce situează dublele legături în modul indicat în formulele de mai sus. La aceeaşi concluzie s-a ajuns şi prin aplicarea metodelor fizice. Proporţia celor doi izomeri variază cu originea produsului natural, forma izopropilidenică predomină de obicei, depăşind uneori 80%. O izomerie similară s-a observat la toate celelalte terpenoide aciclice. (Un alt exemplu, v. la ocimen p. 787 şi 814.)

Citronelalul (rodinalul), $C_{10}H_{18}O$, aldehida corespunzînd citronelolului, se găseşte relativ rar în natură; în formă dextrogiră apare în uleiul de citronela de Ceylon, iar în formă levogiră în uleiul aceleiaşi plante din Java şi în uleiul pinului de Jeffrey, nord-american.

Alcooli şi aldehide cu două duble legături. *Geraniolul*, $C_{10}H_{18}O$ (p. f. 229—230°) şi *nerolul* (p.f. 225—226°) sînt izomeri *cis-trans*, căci dau aceiaşi produşi de oxidare. Fiecare, la rîndul său, este un amestec de forme izopropilidenice şi izopropenilice:



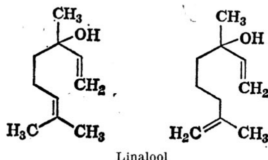
Geraniol Nerol

Se atribuie nerolului formula *cis*, din cauză că se ciclizează cu viteză de circa zece ori mai mare decît geraniolul, dînd α-terpineol (v. mai departe). Nerolul se obţine din geraniol prin încălzire cu etoxid de sodiu.

Geraniolul este componenta principală a uleiului de trandafir, de muşcată, de citronela şi se găseşte în numeroase alte uleiuri eterice. Nerolul se

izolează din uleiul de neroli şi din uleiul de bergamot. În natură se întîlnesc şi diverşi esteri ai acestor alcooli. Atît geraniolul cît şi nerolul sînt optic inactivi; au miros de trandafir.

Linaloolul (p.f. 198—199°) este un alcool terţiar, izomer cu geraniolul şi nerolul:



Linalool

Linaloolul conţine un atom de carbon asimetric; în consecinţă există doi enantiomeri, ambii mult răspîndiţi în natură. (—)-Linaloolul se găseşte în uleiul de linaloe (din lemnul unui arbore crescînd în America centrală) şi, atît liber cît şi esterificat, în uleiurile de ylang-ylang, trandafir, bergamot şi levănţică; (+)-linaloolul a fost izolat din uleiurile de coriandru şi de portocal. Linaloolul se izomerizează uşor în geraniol sub influenţa acizilor (transpoziţie alilică; v. mai departe). Comportarea chimică a linaloolului este dominată de această reacţie de izomerizare; astfel, oxidarea linaloolului cu acid cromic duce la citral. Din cauza uşurinţei cu care se transpune linaloolul, nu se pot obţine derivaţi solizi ai săi (de ex. alofanaţi), cum dau geraniolul şi nerolul. *Acetatul de linalil*, întîlnit adesea în uleiurile eterice (v. tabela 32), a fost preparat din combinaţia sodată a linaloolului şi anhidridă acetică.

Citralul, $C_{10}H_{16}O$, aldehida corespunzînd geraniolului, apare, ca şi acest alcool, în două forme izomere *cis-trans*, numite *citral a* (geranial) şi *citral b* (neral). Produsul natural este un amestec al ambelor forme (Barbier şi Bouveault, 1894; Tiemann), fiecare din ele fiind un amestec de doi izomeri de tipul izopropiliden-izopropenil.

Citralul, cea mai importantă combinaţie din grupa terpenoidelor aciclice, se găseşte în numeroase uleiuri eterice, printre care vom menţiona numai uleiul de lămîie şi uleiul de iarbă de lemon; fracţiunea aldehidică a celui din urmă conţine 90% citral *a*.

Separarea citralului *a* de citralul *b* se efectuează cel mai bine cu bisulfit de sodiu, cu care cel dintîi se combină mai repede. De asemenea, citralul *a* se condensează mai repede cu acidul cianacetic (v. mai departe) decît izomerul său; reacţia aceasta a fost utilizată pentru a obţine citral *b* pur. Cei doi citrali izomeri pot fi obţinuţi în stare pură prin oxidarea geraniolului, respectiv a nerolului.

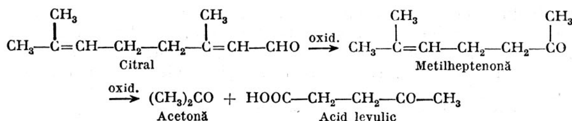
Cei doi citrali au constante fizice mult asemănătoare: citralul *a* p.f. 118—119°/20 mm (semicarbazona, p.t. 164°); citralul *b* p.f. 117—118°/20 mm (semicarbazona, p.t. 171°). Prin oxidarea celor doi citrali se obţin *acizii gera-*

nici izomeri. Oxidarea se efectuează cel mai bine cu oxid de argint sau prin transformare în oximă → nitril → acid (vol. I, „Oximele").

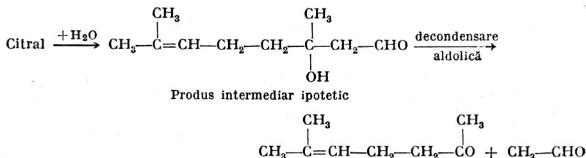
Structura și comportarea chimică a terpenoidelor aciclice. Structura terpenoidelor aciclice a fost determinată prin reacții de degradare și prin transformarea principalilor reprezentanți unii în alții.

1. Geraniolul se obține din citral, prin reducere cu amalgam de sodiu în soluție acetică. Invers, citralul se formează din geraniol, prin oxidare. Ambele combinații au deci același schelet, iar dublele legături se află în același loc; deosebite sînt numai grupele funcționale.

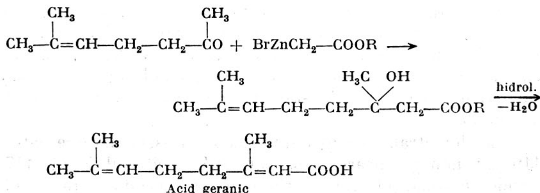
2. Citralul conține două duble legături, ceea ce se deduce din adiția bromului și din refracția moleculară. Locul dublelor legături a fost stabilit prin oxidare cu acid cromic, care duce la *metilheptenonă* și, prin oxidarea mai înaintată a acesteia, la acid levulic:



Metilheptenona se poate obține din citral și pe altă cale, anume prin încălzire cu carbonat de potasiu, care produce o „decondensare aldolică":



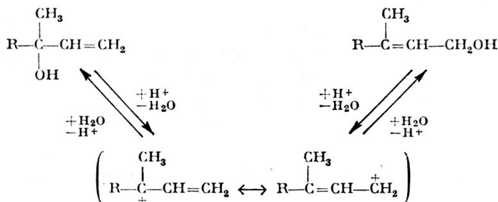
3. *Acidul geranic*, un derivat apropiat al citralului și al geraniolului, se formează din aceste două combinații prin oxidare. Acidul geranic a fost sintetizat pornindu-se de la metilheptenonă cu ajutorul reacției Reformatsky:



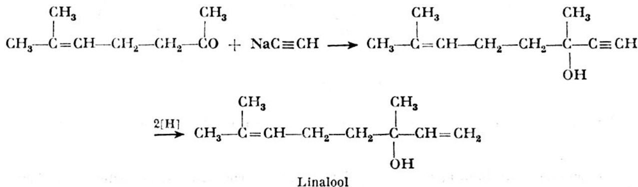
Acidul geranic a fost transformat în citral, prin distilarea sării sale de calciu cu formiat de calciu. Pe de altă parte, acidul geranic a fost transformat în citronelol prin reducerea esterului său, cu sodiu și alcool, după metoda Bouveault-Blanc. În această reacție se hidrogenează și legătura dublă din poziția α, a carboxilului. Citronelolul trece prin oxidare în citronelal și se formează din această aldehidă prin reducere. În sfîrșit, citralul adiționează în prezența oxidului de platină un mol de hidrogen și dă geraniol, sau doi moli de hidrogen, și trece în citronelol. În modul acesta s-au stabilit înrudirile structurale dintre derivații oxigenați cu o singură dublă legătură și cei cu două legături duble.

4. Linaloolul se transformă relativ ușor în geraniol, izomer cu el. Așa de exemplu, la încălzirea linaloolului cu anhidridă acetică se formează acetații de nerol și geraniol, alături de alți compuși. Izomerizarea aceasta se produce în general sub acțiunea reactivilor acizi. Așa se explică formarea unei anumite cantități de citral, la oxidarea linaloolului cu dicromat de potasiu și acid sulfuric. La fel geraniolul poate fi parțial izomerizat în (±)-linalool, prin încălzire în autoclavă, cu apă, la 200°.

Izomerizarea linaloolului în geraniol este o transpoziție alilică tipică (vol. I) și se datorește apariției intermediare a unui cation alilic:



5. Linaloolul a fost sintetizat pornindu-se de la metilheptenonă, prin condensarea acesteia cu acetilenă sodată (acetilenă și amidură de sodiu) și hidrogenarea parțială a produsului obținut (L. Ruzicka):

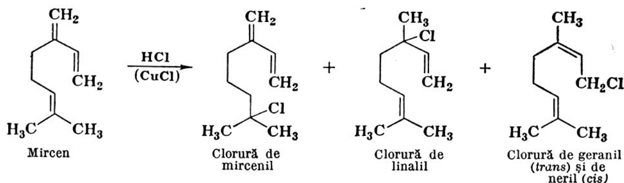


Linalool

Reacția aceasta este în același timp și o sinteză a geraniolului fiindcă, după cum s-a spus, linaloolul poate fi transformat în geraniol.

Sinteze tehnice. Linaloolul, geraniolul şi nerolul se obţin din mircen, care la rîndul lui se formează la piroliza β-pinenului (v. acolo).

Mircenul adiţionează HCl uscat, la —10°, şi dă un amestec de cloruri. Reacţia este catalizată de săruri cuproase:



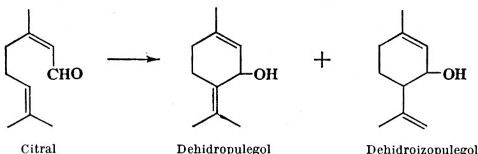
Mircen — Clorură de mircenil — Clorură de linalil — Clorură de geranil (*trans*) şi de neril (*cis*)

Clorura de linalil se transformă, la conservare, în clorură de geranil. Prin reacţie cu acetat de sodiu, în prezenţă de săruri cuproase, clorura de linalil trece în acetat de linalil. În absenţa completă a cuprului se formează acetat de geranil şi de neril. Prin saponificare se obţin linalool, respectiv geraniol. Din geraniol se obţine prin oxidare citral. Pentru scopuri tehnice, se obţine citral şi printr-o sinteză totală, pornind de la acetonă şi acetilenă.

Compuşii sintetici obţinuţi industrial pe această cale sînt optic inactivi; mirosul lor nu diferă însă de al celor naturali.

Ciclizarea terpenoidelor aciclice. Terpenoidele aciclice se transformă uşor sub influenţa unor catalizatori acizi în compuşi ciclici. Reacţiile acestea de ciclizare pot avea loc în două moduri diferite, unul ducînd la derivaţi ai mentanului (1-metil-4-izopropilciclohexan), celălalt la derivaţi ai 1,1,3-trimetilciclohexanului. Vom da exemple din ambele tipuri de reacţii.

1. *Ciclizări ducînd la derivaţi ai mentanului. a.* Sub acţiunea acidului sulfuric de 50%, citralul se transformă în doi alcooli ciclici nesaturaţi izomeri (A. Verley, 1899):

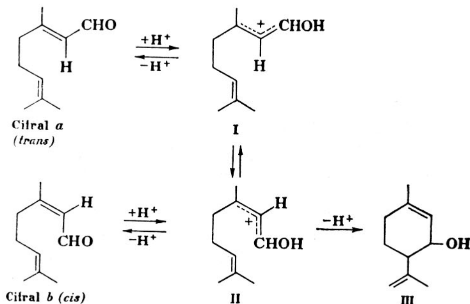


Citral — Dehidropulegol — Dehidroizopulegol

În mod similar, citronelalul se ciclizează la izopulegol (v. formularea la izopulegol).

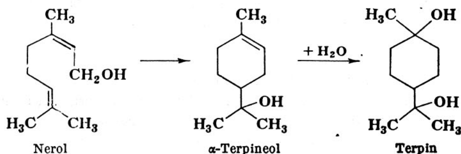
La ciclizarea citralului apare intermediar un cation conjugat, ce ia naştere prin fixarea unui proton la oxigenul carbonilic. Este probabil că cei doi citrali stereoizomeri dau naştere la doi cationi conjugaţi diferiţi. Cum numai cationul II, provenit din citralul *b*, se poate cicliza, cum pe de altă parte citralul natural conţine citral *a* în proporţie mai mare decît citral *b*, este

probabil că reacţia lentă, determinantă de viteză, este izomerizarea I ⟶ II, în timp ce reacţia de ciclizare ducînd la alcoolul III este rapidă (L. Ruzicka, 1956):

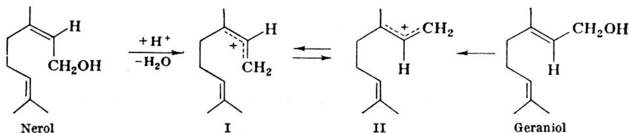


Aşa se explică faptul că citralul se ciclizează de circa 500 ori mai încet decît citronelalul, în care legătura $C^6—C^7$ se bucură de rotaţie liberă.

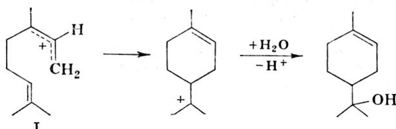
b. Linaloolul, nerolul şi, ceva mai greu, geraniolul se ciclizează cînd sînt trataţi cu acizi minerali diluaţi sau cu un amestec de acid sulfuric şi acid formic sau acetic, dînd *α-terpineolul*. Cum acest alcool din urmă adiţionează uşor apă, tot sub acţiunea acizilor diluaţi, dînd *terpinul*, se formează în condiţii puţin diferite şi acest glicol:



Linaloolul şi nerolul dau naştere aceluiaşi ion alilic I, în timp ce geraniolul formează probabil ionul izomer II, care se izomerizează încet în ionul I (L. Ruzicka):

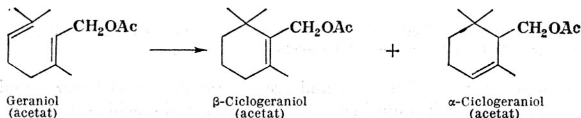


Reacţia de ciclizare propriu-zisă are loc în ionul I:



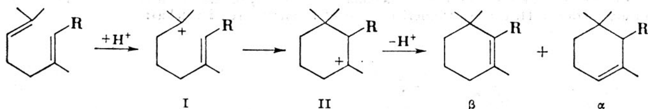
2. *Ciclizările de tip iononic* se produc (de asemenea sub influenţa catalizatorilor acizi) atunci cînd grupa funcţională este protejată, aşa încît formarea de derivaţi ai mentanului să nu poată avea loc.

a. Astfel acetatul de geranil se transformă sub acţiunea acidului sulfuric sau fosforic într-un amestec de acetaţi ai *α-ciclogeraniolului* şi *β-ciclogeraniolului*, din care se pot apoi izola aceşti alcooli ciclici, prin hidroliză:



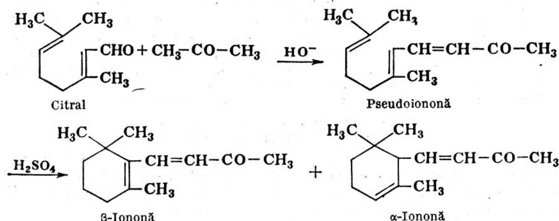
b. Şi citralul se poate cicliza în mod asemănător, dacă se protejează în prealabil grupa aldehidică, prin condensare cu anilină sau cu acid cianacetic. Grupa aldehidică se regenerează după reacţia de ciclizare prin hidroliză, obţinîndu-se un amestec de α- şi *β-ciclocitrali*, analogi ciclogeraniolilor.

Reacţiile de ciclizare de tip iononic au un mecanism ionic. Întîi se formează, prin adiţia unui proton la o dublă legătură, un carbocation terţiar stabil (I). Prin adiţia intramoleculară a acestuia la dubla legătură vecină în spaţiu se formează carbocationul II, care poate elimina protonul din două poziţii vecine. Aceasta explică apariţia celor două forme izomere α şi β, în produsul de reacţie:

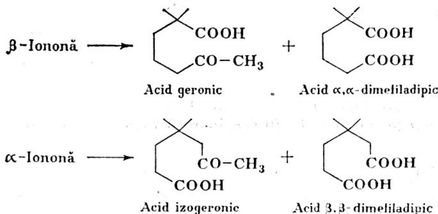


c. Ionone. Citralul se condensează cu acetona, în condiţii bazice slabe (cu hidroxid de bariu etc.), şi dă *pseudoionona* (Tiemann, 1893). S-a do-

vedit că cei doi citrali dau două pseudoionone diferite, izomere. Cu acid sulfuric, pseudoiononele se ciclizează dînd un amestec de α- şi β-*iononă*:

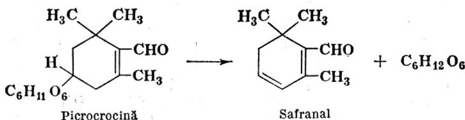


Cele două ionone pot fi separate cu ajutorul combinaţiilor bisulfitice, aceea a α-iononei fiind mai greu solubilă în soluţie de clorură de sodiu. Cele două ionone pot fi obţinute în stare pură pornind de la α- respectiv β-ciclocitrali, prin condensare cu acetonă. Structura iononelor a fost stabilită prin degradare oxidativă cu permanganat; aceasta duce în cazul β-iononei la *acid geronic* şi *acid α,α-dimetiladipic*, iar în cazul α-iononei la *acid izogeronic* şi *acid* β,β-*dimetiladipic*:

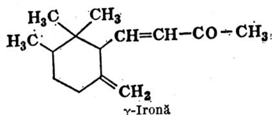


α-Ionona are p.f. 127°/12 mm, iar β-ionona 134°/12 mm. Ambele au miros de toporaşi sau micşunele *(Viola odorata)* şi se întrebuinţează în mari cantităţi la fabricarea de parfumuri. β-Ionona a fost găsită şi în natură, într-un ulei eteric.

Safranalul. În safran se găseşte o glucozidă cu gust amar, *picrocrocina*. Cu acizii combinaţia aceasta se desface în D-glucoză şi *safranal*:



Structura safranalului (dehidrociclocitral) a fost stabilită prin hidrogenare parţială, care duce la β-ciclocitral. Mirosul safranului se datoreşte safranalului.

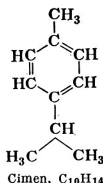


γ-Ironă

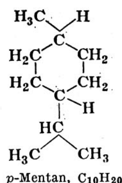
Irona. Principiul cu miros de toporaşi din „rădăcina de micşunea" (rădăcină de *Iris florentina, I. germanica* şi *I. pallida*), important pentru industria parfumeriei, a prezentat mari greutăţi cercetării chimice. S-a dovedit în sfîrşit (Ruzicka, 1940; Bachmann, 1947) că irona este o cetonă cu formula $C_{14}H_{22}O$, putînd exista în trei forme, α, β şi γ (primele două corespunzînd 6-metil-α- şi 6-metil-β-iononelor, iar γ-irona avînd formula alăturată), fiecare din ele existînd în mai multe modificaţii stereoizomere.

2. MONOTERPENOIDE MONOCICLICE

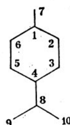
Combinaţiile din această clasă conţin acelaşi schelet ca *p-cimenul* (*p*-metil-izopropilbenzenul) sau ca *p-mentanul* (1-metil-4-izopropilciclohexanul). Hidrocarbura aceasta din urmă serveşte ca bază a nomenclaturii.



Cimen, $C_{10}H_{14}$



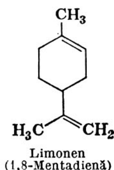
p-Mentan, $C_{10}H_{20}$



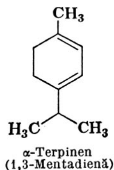
Numerotarea poziţiilor

Terpenii monociclici din natură au toţi formula $C_{10}H_{16}$ şi sînt deci *mentadiene*.

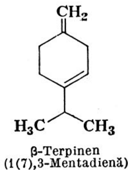
Teoretic sînt posibile 14 mentadiene. Dintre acestea se găsesc în natură, în mod sigur, şapte, iar a opta (β-terpinenul) însoţeşte probabil întotdeauna α-terpinenul.



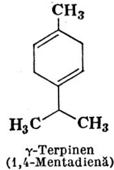
Limonen
(1,8-Mentadienă)



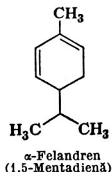
α-Terpinen
(1,3-Mentadienă)



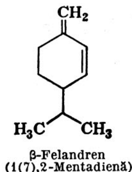
β-Terpinen
(1(7),3-Mentadienă)



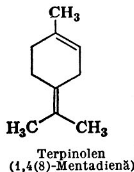
γ-Terpinen
(1,4-Mentadienă)



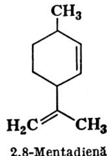
α-Felandren
(1,5-Mentadienă)



β-Felandren
(1(7),2-Mentadienă)



Terpinolen
(1,4(8)-Mentadienă)



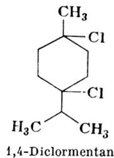
2,8-Mentadienă

Terpeni monociclici. *Limonenul* se numără, împreună cu pinenul, printre terpenii cei mai răspîndiți. Se găsește în natură ca (+)-limonen, ca (—)-limonen și ca (±)-limonen, numit și *dipenten.* (+)-Limonenul se izolează din uleiul de coji de portocale și de lămîi, din uleiurile de bergamot, de chimen, de țelină etc. (—)-Limonenul a fost identificat în uleiul de ace de brad și de molid, în uleiul de mentă rusească și în unele uleiuri de terebentină; p.f. 176°, $[\alpha]_D$ circa ± 125°. Amîndoi izomerii au miros plăcut de lămîie.

Cu bromul, limonenii formează prin adiție cîte o tetrabromură, cu p. t. 104°, fiecare rotind în același sens cu izomerul din care provine.

Dipentenul se găsește în uleiurile de camfor, de iarbă de lemon, de bergamot și în multe altele. Se poate obține din (+)- sau din (—)-limonen, prin racemizare la 250°, și din pinen sau din camfen, prin izomerizare la aceeași temperatură. Dipentenul se formează și prin distilarea distructivă a cauciucului, alături de izopren și de alți produși de descompunere. Dipentenul fierbe la 176°; tetrabromura sa are p.t. 125° și este, firește, inactivă.

Sub numele de *terpineni* se cuprind trei terpeni care dau prin adiție de acid clorhidric uscat aceeași diclorură, 1,4-diclormentanul, cu formula alăturată; acesta există în forma a doi izomeri geometrici, dintre care unul este lichid, iar celălalt solid (p.t. 51—52°). Privind formulele terpinenilor se vede că adiția acidului clorhidric trebuie să aibă loc, potrivit regulii lui Markovnikov, în așa mod încît clorul să se lege în pozițiile 1 și 4, dînd naștere aceleiași dicloruri.



1,4-Diclormentan

α-Terpinenul se găsește amestecat cu γ-terpinen, și poate cu puțin β-terpinen, în unele uleiuri eterice (măghiran, coriandru). γ-Terpinenul se găsește uneori singur. Amestecul celor doi terpineni, α și γ, se poate obține și artificial, din alți terpeni, de ex. din pinen, din dipenten, din felandren etc. prin încălzire cu acid sulfuric și alcool (izomerizare) sau din terpinhidrat, terpineol și cineol cu acid sulfuric diluat (deshidratare și izomerizare). Neconținînd atomi de carbon asimetrici, terpinenii nu sînt optic activi.

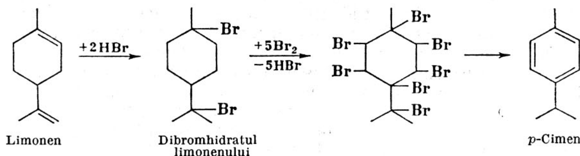
α-Felandrenul dextrogir a fost izolat din uleiul de molură *(Foeniculum vulgare)* și din uleiul de elemi-manila. α-Felandrenul levogir se găsește în uleiul de *Eucalyptus amigdalina.* β-*Felandrenul*, în forma dextrogiră, a fost găsit în uleiul de mărăraș *(Phellandrium aquaticum).*

Terpinolenul (inactiv) a fost obținut mai de mult, pe cale artificială, din pinen și din alți derivați terpenici, prin încălzire cu acizi și a fost identificat mai tîrziu și în unele uleiuri eterice, cum este uleiul de elemi-manila.

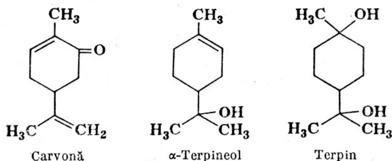
2,8-*Mentadiena* a fost izolată în stare impură din uleiul de *Chenopodium ambrosioides var. anthelminticum* și formează o tetrabromură cu p.t. 117°.

Structura terpenoidelor monociclice. Structura terpenilor din această clasă a fost determinată prin reacții de degradare, prin transformări în derivații oxigenați înrudiți, în parte și prin sinteze. Vom alege ca exemple cîteva dintre reacțiile care au servit la stabilirea structurii limonenului (Wallach, Goldschmidt, Tiemann și Semmler).

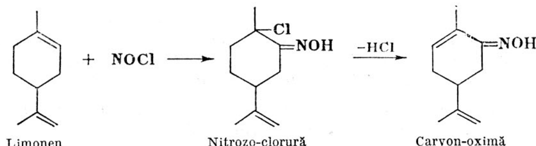
1. Scheletul limonenului a fost determinat prin transformare în *p*-cimen. Cum metoda dehidrogenării catalitice nu se cunoştea încă, transformarea aceasta a fost realizată prin bromurare şi eliminare de halogen cu metale:



2. Urmează să se mai stabilească locul celor două duble legături ale moleculei. Pentru aceasta s-au folosit relaţiile dintre limonen şi următorii trei terpeni oxigenaţi:



Înrudirea dintre limonen şi carvonă a fost stabilită prin intermediul *nitrozo-clorurii limonenului*, obţinută din această hidrocarbură şi clorură de nitrozil, în modul cunoscut (vol. I). Prin tratarea nitrozo-clorurii cu hidroxid de potasiu alcoolic, ea elimină acid clorhidric şi dă oxima carvonei:

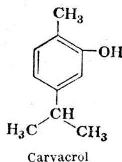


Prin saponificarea carvon-oximei se obţine carvona. Dacă se porneşte, în această reacţie, de la (+)-limonen, se formează (—)-carvona.

Din aceste transformări rezultă că: *a.* la reacţie a luat parte numai una din legăturile duble ale limonenului; cealaltă legătură dublă a rămas neatinsă şi are aceeaşi poziţie în limonen şi în carvonă; *b.* unul dintre atomii de carbon ai acelei duble legături a limonenului, care a reacţionat, este identic cu atomul de carbon al grupei carbonil din carvonă.

3. Locul ocupat de grupa carbonil, în carvonă, este uşor de stabilit: prin încălzire cu acid fosforic, carvona trece într-un fenol, izomer cu ea, *carvacrolul*, un derivat al *p*-cimenului, în care poziţia hidroxilului este cunoscută. Aşadar grupa carbonil a carvonei se află în poziţia 2.

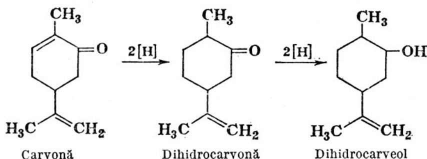
4. Una dintre dublele legături ale carvonei este conjugată cu carbonilul: această dublă legătură se poate hidrogena uşor cu hidrogen în stare născîndă, ceea ce nu se întîmplă decît la cetonele α,β-nesaturate. Pe de altă parte, din cauza conjugării acestei duble legături cu carbonilul, se produce o exaltaţie a refracţiei moleculare.



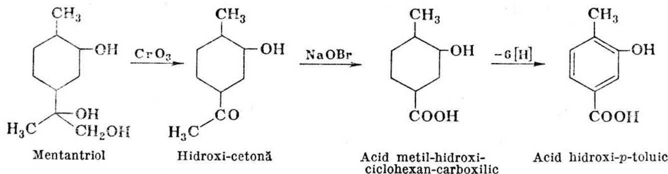
Carvacrol

Această dublă legătură este deci situată fie în 6, fie în 3. Vom vedea mai departe cum s-a făcut alegerea între aceste două posibilităţi.

5. A doua dublă legătură a carvonei este mai depărtată de carbonil. Locul acestei duble legături s-a stabilit în modul următor: prin tratare blîndă cu zinc şi un hidroxid alcalin, s-a hidrogenat dubla legătură conjugată cu carbonilul, obţinîndu-se *dihidrocarvona*. Această cetonă a fost apoi transformată, prin hidrogenare cu sodiu şi alcool, într-un alcool secundar, *dihidrocarveolul*:

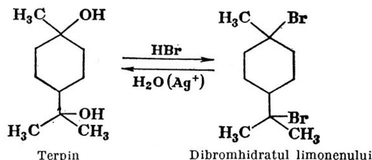


Dihidrocarveolul mai conţine o dublă legătură. Aceasta poate fi oxidată cu permanganat de potasiu, în soluţie diluată, şi se obţine *un mentantriol*, care oxidat mai departe cu acid cromic dă *o hidroxi-cetonă*. La rîndul ei, această cetonă dă prin oxidare cu hipobromit de sodiu (p. 7) *acidul metil-hidroxi-ciclohexan-carboxilic*, care prin dehidrogenare cu brom trece în *acidul hidroxi-p-toluic* cunoscut:



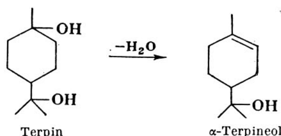
Din aceste reacţii de degradare rezultă că: *a.* dubla legătură se află în catena laterală (căci acidul aromatic obţinut ca produs final conţine o singură grupă OH, provenită din atomul de oxigen al carvonei); *b.* dubla legătură nu se poate afla între poziţiile 4 şi 8 (căci în acest caz produsul rezultat după îndepărtarea catenei laterale izopropilice ar trebui să conţină o grupă OH în poziţia 4 faţă de CH_3). Deci dubla legătură nu poate fi decît în poziţia 8—10.

6. Locul celeilalte duble legături a limonenului a fost determinat prin stabilirea înrudirii cu terpinul şi cu α-terpineolul. Terpinul este un glicol diterţiar, care se transformă prin tratare cu acid bromhidric în *dibromhidratul limonenului*, acelaşi care se obţine din limonen şi HBr. Pe de altă parte, dibromhidratul limonenului se transformă în terpin prin reacţie cu acetat de argint şi saponificarea diesterului obţinut:



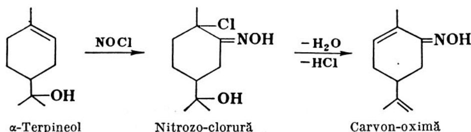
Terpin Dibromhidratul limonenului

7. Terpinul se transformă uşor în α-terpineol prin eliminarea unei molecule de apă, cu acid sulfuric diluat. α-Terpineolul conţine deci o grupă de alcool terţiar (în acelaşi loc ca una din grupele OH ale terpinului) şi o dublă legătură:



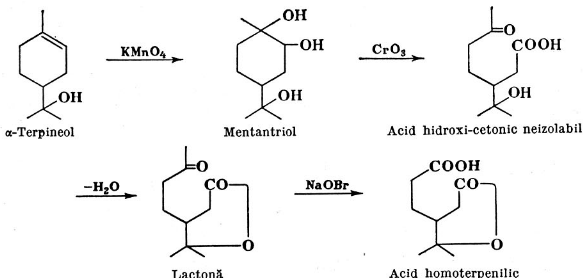
Terpin α-Terpineol

8. Dubla legătură din α-terpineol ocupă acelaşi loc ca una din dublele legături ale limonenului. Aceasta rezultă din faptul că α-terpineolul poate fi transformat în carvon-oximă, printr-o metodă similară celei aplicate în cazul limonenului:

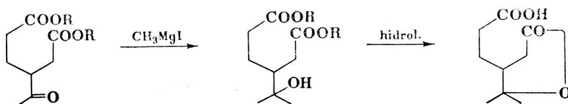


α-Terpineol Nitrozo-clorură Carvon-oximă

9. Locul dublei legături a α-terpineolului a fost stabilit prin oxidare:

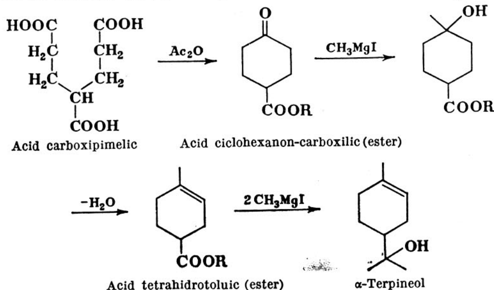


Structura *acidului homoterpenilic* obţinut în această degradare a fost stabilită prin sinteză. Aceasta a fost realizată prin acţiunea iodurii de metil-magneziu asupra esterului acidului β-acetiladipic (Simonsen):



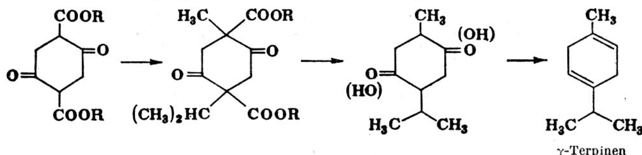
Din apariţia acidului homoterpenilic, ca produs final al degradării oxidative de mai sus, se deduce că dubla legătură din α-terpineol nu poate fi decît în ciclu, în poziţia 1—2 (echivalentă cu 6—1; v. mai sus). Acelaşi loc îl ocupă o dublă legătură şi în limonen.

10. O dovadă suplimentară a acestei formulări este sinteza α-terpineolului, pornind de la esterul acidului 1,4-ciclohexanon-carboxilic (Perkin jr.):



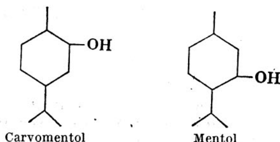
Acidul tetrahidrotoluic, apărînd ca produs intermediar în această sinteză, a fost scindat, cu ajutorul sării de brucină, în cei doi enantiomeri. Fiecare din ei a fost apoi esterificat şi tratat cu iodură de metil-magneziu, obţinîndu-se (+)- şi (—)-terpineolii, separat.

Vom mai menţiona sinteza clasică a γ-terpinenului (A. Baeyer), pornind de la esterul succinilsuccinic (p. 56). Sarea de sodiu a acestui ester β-cetonic se alchilează întîi cu iodură de izopropil, iar sarea de sodiu a noului ester se alchilează cu iodură de metil. Prin scindare cetonică se obţine apoi metil-izopropil-ciclohexandiona, care se reduce în glicolul respectiv şi se deshidratează:



γ-Terpinen

Alcooli din grupa terpenoidelor monociclice. De la mentan derivă doi alcooli secundari saturaţi, $C_{10}H_{20}O$, izomeri:



Carvomentol Mentol

Carvomentolul se obţine prin hidrogenarea completă a carvonei (v. formula mai sus) şi trece prin dehidrogenare catalitică într-un fenol, carvacrolul; mentolul se obţine prin hidrogenarea timolului (vol. I) şi se transformă uşor în *p*-cimen. Aceste transformări indică exact poziţiile substituenţilor inelului ciclohexanic în aceşti doi compuşi.

Carvomentolul nu a fost găsit în uleiurile eterice.

Mentolul. În natură se găseşte numai *mentolul levogir*. Acesta este componenta principală a uleiului de izmă *(Mentha piperita)* din care se izolează prin cristalizare, pe scară mare, pentru scopuri farmaceutice şi cosmetice. (—)-Mentolul formează cristale cu p. t. 43°; p. f. 216°; $[\alpha]_D$ —49°. Prin oxidare cu acid cromic, (—)-mentolul trece într-o cetonă, (—)-*mentona.*

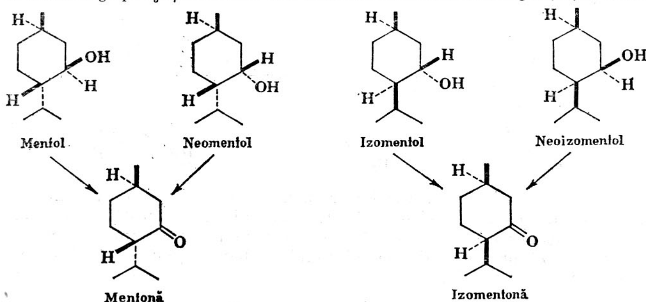
Prin hidrogenarea catalitică a timolului se obţine un amestec de mentoli diastereoizomeri care au fost separaţi prin recristalizarea ftalaţilor acizi; prin scindarea unuia dintre aceştia cu baze optic active, urmată de hidroliză, s-a obţinut (+)-mentolul şi (—)-mentolul identic celui natural.

Configuraţiile sterice ale mentolilor. Molecula mentolului conţine trei atomi de carbon asimetrici; pot exista deci patru mentoli racemici, fiecare scindabil în forme (+) şi (—). Toţi patru au fost obţinuţi în stare pură şi scindaţi în enantiomeri. Ei sînt cunoscuţi sub numele de

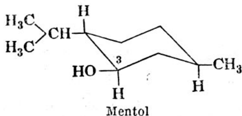
($\pm$)-*mentol,* ($\pm$)-*neomentol,* ($\pm$)-*izomentol* și ($\pm$)-*neoizomentol.* ($\pm$)-Mentolul și ($\pm$)-neomentolul trec prin oxidare în ($\pm$)-*mentonă*; ($\pm$)-izomentolul și ($\pm$)-neoizomentolul dau ($\pm$)-*izomentonă.*

După regula lui Auwers-Skita, o substanță posedînd configurația *cis* are densitatea și indicele de refracție mai mari decît izomerul *trans.* Aplicarea acestei reguli arată că în mentonă grupele CH_3 și C_3H_7 se află în poziții *trans,* iar în izomentonă în *cis.* Concluzia aceasta a fost confirmată prin reducerea electrolitică a mentonei și a izomentonei, care duce la doi *p*-mentani diferiți. Constantele fizice ale acestor produși arată că *p*-mentanul obținut din mentonă are configurația *trans* (Keats, 1937).

Configurația celor patru mentoli racemici și a formelor optic active respective a fost lămurită prin măsurarea vitezelor de reacție la esterificarea lor cu clorură de *p*-nitrobenzoil: s-a găsit că mentolul și izomentolul reacționează sensibil mai repede decît neomentolul și neoizomentolul. De aici rezultă că în cei doi compuși din urmă grupa OH este împiedicată steric și este deci vecină cu grupa C_3H_7. Pe această bază s-au stabilit următoarele configurații (Read, 1934):



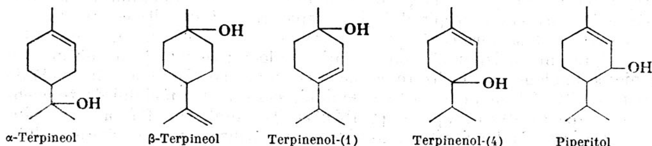
Conformațiile mentolilor. Firește, inelul ciclohexanic are forma scaun. Grupa izopropil fiind substituentul cel mai voluminos ocupă o poziție ecuatorială și determină pe a metilului, care deci în mentol, neomentol și mentonă este ecuatorial; în cei trei izomeri din seria izo, metilul este axial. În mentol grupa OH este ecuatorială, în izomentol este axială.



Mentol

La încălzire cu puțin mentoxid de sodiu (o bază) și puțină mentonă (o cetonă ce face posibilă o reacție Meerwein-Ponndorf-Verley reversibilă), cei patru mentoli diastereoizomeri se transformă într-un amestec de echilibru cu compoziția: mentol (natural) 62%, neomentol 23%, izomentol 12%, neoizomentol 3%. La echilibru predomină deci conformerul cu toți substituenții în poziție ecuatorială.

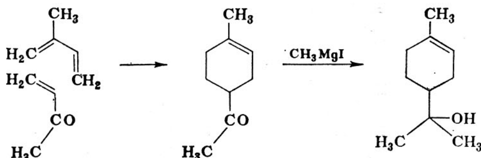
Alcooli cu o dublă legătură. Vom menționa următorii alcooli nesaturați, $C_{10}H_{18}O$, din grupa terpenoidelor monociclice:



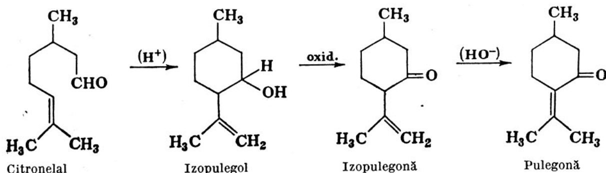
Aceşti alcooli nesaturaţi şi încă alţi cîţiva izomeri se găsesc în diverse uleiuri eterice, atît în formele lor optic active cît şi în formele racemice.

α-Terpineolul (p. t. al formei racemice 35°, al formelor active 36,9°; p. f. 219°) are un puternic miros de liliac, datorită căruia se întrebuinţează în parfumerie. Se prepară, pe scară mai mare, din terpin-hidrat, prin deshidratare cu acizi minerali diluaţi sau slabi, de exemplu cu acid fosforic, obţinîndu-se amestecat cu β-terpineol. Alte căi de formare ale terpineolului şi metodele prin care s-a determinat structura sa au fost descrise mai sus.

α-Terpineolul a fost obţinut prin sinteză dien din izopren şi metil-vinil-cetonă (K. Alder, 1949):



Izopulegolul a fost identificat într-un ulei eteric, dar se obţine mai uşor (sub formă de acetat) la ciclizarea citronelalului cu anhidridă acetică. Prin oxidare cu acid cromic se formează cetona corespunzătoare, *izopulegona*, care se izomerizează prin încălzire cu hidroxid de bariu, dînd *pulegona* (v. mai sus, ciclizarea citralului):

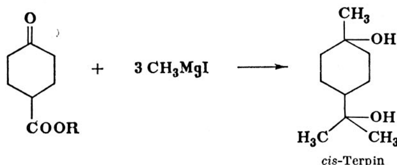


Citronelal Izopulegol Izopulegonă Pulegonă

Dioli, oxizi şi peroxizi. *Terpinul*, 1,8-*terpinul*, 1,8-*dihidroximentanul*, apare în două forme izomere *cis* şi *trans*. *cis-Terpinul* (p. t. 105), în care cele două grupe OH sînt apropiate în spaţiu, are proprietatea de a lega o moleculă de apă, formînd o combinaţie cristalizată, *terpin-hidratul*, $C_{10}H_{18}(OH)_2 \cdot H_2O$ (p. t. 117°, cu eliminare de apă). Combinaţia aceasta serveşte la purificarea terpinului şi la separarea lui de alţi compuşi.

cis-Terpinul se formează din (+)-limonen şi din dipenten, prin adiţia apei, în prezenţa acizilor de concentraţie mijlocie; se mai poate obţine din geraniol şi linalool prin ciclizare, cu acizi (v. mai sus). Metoda industrială de preparare constă însă în tratarea pinenului, sau direct a uleiului de terebentină, cu acizi (adiţie de apă, v. p. 814). *cis*-Terpinul, sub formă de terpin-hidrat, serveşte la fabricarea α-terpineolului, utilizat în parfumerie.

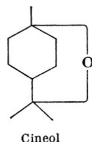
cis-Terpinul a fost sintetizat, pe următoarea cale, din esterul acidului ciclohexanon-4-carboxilic (Perkin jr., 1907):



cis-Terpin

trans-Terpinul (p. t. 156—158°) se prepară din dibromhidratul limonenului, şi anume din forma *trans* a acestei combinaţii (v. mai sus), prin hidroliză blîndă. Forma *cis* a dibromhidratului limonenului trece în mod asemănător în *cis*-terpin. Invers, cei doi terpini pot fi transformaţi în dibromhidraţii respectivi ai limonenului, prin tratare cu acid bromhidric concentrat. *trans*-Terpinul nu formează un hidrat.

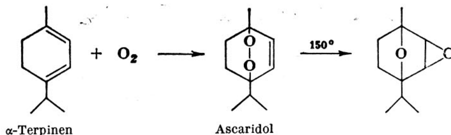
Cineolul, 1,8-*cineolul*, *eucaliptolul*, se găseşte în multe uleiuri eterice, de ex. în uleiul de eucaliptus, de rosmarin şi în oleum cinae (dintr-un pelin, *Artemisia cina*). Cineolul este un ulei cu miros de camfor (p.t. 1°; p.f. 170°). Faţă de agenţii chimici este foarte stabil. Cu HCl, HBr şi cu alţi acizi formează combinaţii moleculare cristalizate (săruri de oxoniu). Încălzit cu acid sulfuric diluat, cineolul trece în terpin-hidrat şi, pe de altă parte, cineolul se poate obţine din terpin, prin deshidratare. Din toate aceste reacţii rezultă că cineolul este eterul intern al *cis*-terpinului.



Cineol

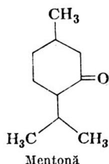
Ascaridolul, peroxidul unei mentadiene, este componenta principală, activă, toxică, a uleiului de *Chenopodium anthelminticum*, crescînd în America de Nord, folosit în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Ascaridolul este un peroxid. Încălzit la 150°, el suferă o izomerizare violentă, prin care se transformă într-un epoxid al 1,4-cineolului (oxidare intramoleculară).

Ascaridolul a fost sintetizat prin adiţia oxigenului la α-terpinen; reacţia aceasta are loc la iradierea unei soluţii diluate a acestui terpen, în prezenţa unui sensibilizator, cum este clorofila (Schenk, 1944):



Cetone din grupa monoterpenoidelor monociclice. Aldehidele terpenilor monociclici sînt mai puţin importante decît cele din grupa terpenoidelor aciclice; în schimb se cunosc numeroase cetone.

Mentona, $C_{10}H_{18}O$, (p. f. 210°) se găsește în forma levogiră, alături de (—)-mentol și de limonen, în uleiurile de izmă de diverse proveniențe. Se obține, după cum s-a arătat și mai sus, prin oxidarea (—)-mentolului și a (+)-neomentolului.



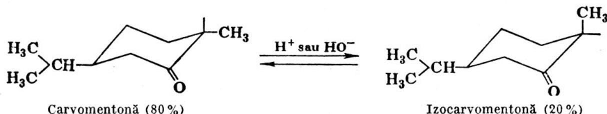
Mentonă

Prin bromurare, mentona dă un dibrom-derivat (2,4-dibrommentona) care elimină acid bromhidric cînd este încălzit cu chinolină, trecînd în timol.

Carvomentona, izomeră cu mentona, este cetona saturată care se obține prin hidrogenarea carvonei și a carvacrolului. Se găsește și în natură.

(—)-Mentona suferă izomerizare în (+)-izomentonă, pînă la stabilirea unui echilibru, cînd este tratată cu acid sulfuric rece sau este încălzită cu alcalii. În această reacție are loc o inversare a poziției grupei izopropil, din *trans* în *cis* față de metil. Un amestec asemănător al celor două mentone izomere *cis-trans* se obține și prin hidrogenarea cetonelor nesaturate, cum sînt piperitona și pulegona.

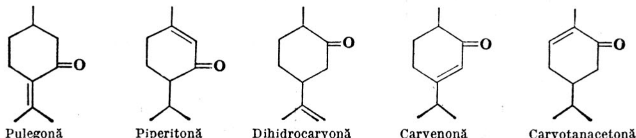
Carvomentona se izomerizează în mod similar, pînă la stabilirea unui echilibru:



Carvomentonă (80 %) Izocarvomentonă (20 %)

Izomerizarea bazică decurge prin intermediul unui carbanion (v. p. 85), iar cea acidă printr-un enol (p. 94).

Cetonele cu o singură dublă legătură, $C_{10}H_{16}O$, din această grupă sînt reprezentate prin:

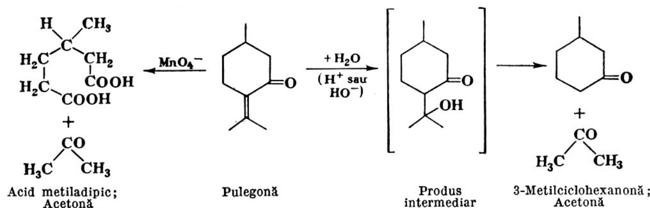


Pulegonă Piperitonă Dihidrocarvonă Carvenonă Carvotanacetonă

Pulegona, 4(8)-menten-3-ona, se găsește, în forma dextrogiră, în uleiurile eterice ale mai multor specii de labiate, foarte pură în uleiul din busuiocul cerbilor *(Mentha pulegium)*. Este un lichid cu miros de mentol și p. f. 221°.

Pulegona adiționează bisulfit de sodiu la dubla legătură, dînd un acid ceto-sulfonic; de asemenea adiționează ester malonic sodat (reacție Michael) și hidrazină, cu care dă o pirazolină. Toate aceste reacții dovedesc că dubla legătură C=C este conjugată cu carbonilul.

Formula pulegonei rezultă din următoarele reacţii de degradare: prin oxidare cu permanganat de potasiu, pulegona se rupe în acetonă şi acid metiladipic. Prin încălzire cu acizi sau cu baze, are loc o „decondensare aldolică" şi se formează acetonă şi 3-metilciclohexanonă (optic activă), uşor de obţinut pe această cale:



Acid metiladipic; Acetonă — Pulegonă — Produs intermediar — 3-Metilciclohexanonă; Acetonă

O sinteză parţială a pulegonei din citronelal a fost menţionată mai sus.

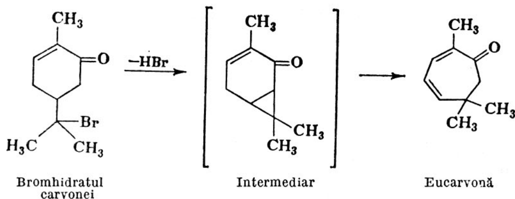
Piperitona, componenta principală a uleiului din frunzele mai multor specii australiene de *Eucalyptus*, are un miros plăcut de mentă şi camfor. Apare într-o formă dextrogiră şi una levogiră, care se racemizează uşor, probabil din cauza enolizării uşoare a grupei CO. Prin reducerea catalitică a (—)-piperitonei se obţine un amestec de (+)-mentonă şi (—)-mentonă.

Carvona, $C_{10}H_{14}O$, o cetonă nesaturată cu două duble legături în moleculă (v. formula p. 799), apare în natură în două forme izomere optice, (+) şi (—), ca şi limonenul. (+)-Carvona (lichid cu miros de chimen şi p. f. 230°) se găseşte în uleiul de sămînţă de chimen şi în cel de mărar. (—)-Carvona, întîlnită mai rar, se izolează din uleiul de izmă creaţă. Carvona racemică se întîlneşte de asemenea în natură.

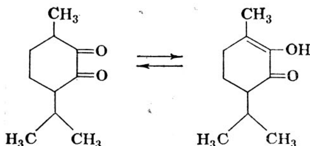
S-a arătat mai sus în ce mod s-a determinat structura carvonei, din relaţiile ei de înrudire cu α-terpineolul, cu terpinul şi cu limonenul. Nitrozoclorura acestui terpen din urmă trece, cînd este tratată cu hidroxizi alcalini, în carvon-oximă. Din (+)-limonen se obţine astfel (—)-carvon-oxima şi invers, din (—)-limonen, (+)-carvon-oxima.

Prin adiţia acidului bromhidric la carvonă se formează *bromhidratul carvonei*, în care bromul este legat în poziţia 8. Prin reducerea acestuia cu pulbere de zinc, în soluţie alcoolică, se formează o dihidrocarvonă, *carvotanacetona* (v. formula mai sus).

Tratat cu o soluţie alcoolică de hidroxid de potasiu, bromhidratul carvonei suferă o lărgire de ciclu şi dă *eucarvona*. Intermediar se formează o cetonă biciclică cu inel ciclopropanic (Wallach, 1899):



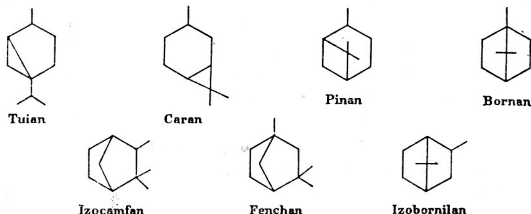
Bucocamforul (diosfenolul), $C_{10}H_{16}O_2$, se depune cristalizat (p. t. 83°) din uleiul frunzelor de buco (din diverse specii de *Barosma*, sud-africane). Apariţia formei enolice şi proprietăţile



formei dicetonice (Wallach) sînt asemănătoare cu cele ale unei dicetone descrise în alt loc (p. 87). Una dintre sintezele bucocamforului constă în oxidarea mentonei cu clorură ferică, în soluţie de acid acetic (Asahina). Bucocamforul dă cu clorură ferică o coloraţie verde închis.

3. MONOTERPENOIDE BICICLICE

Monoterpenoidele biciclice se clasifică, după scheletul lor, în şapte grupe mai importante, reprezentate prin următoarele hidrocarburi saturate ($C_{10}H_{18}$):



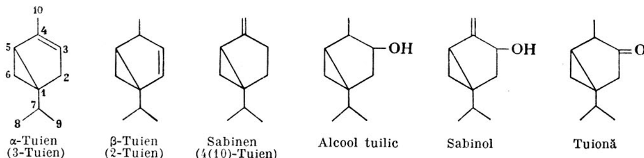
În tuian se recunoaşte scheletul mentanului, cu o legătură suplimentară între poziţiile 2,4 prin care ia naştere un inel ciclopropanic. În caran, pinan

şi bornan, scheletul mentanului poate de asemenea fi recunoscut, restul izopropilic fiind implicat într-o punte intramoleculară, ceea ce dă naştere unor cicluri de trei, patru, respectiv cinci atomi de carbon, condensate cu inelul ciclohexanic. Izocamfanul, fenchanul şi izobornilanul se diferenţiază mai tare de tipul simplu al mentanului. Terpenoidele din aceste grupe se pot obţine din reprezentanţi ai grupelor pinanului şi bornanului, prin transpoziţii moleculare. Asemenea reacţii joacă un rol important în chimia terpenilor biciclici, după cum se va arăta mai departe.

Monoterpenii biciclici, propriu-zişi, $C_{10}H_{16}$, apărînd în natură, diferă de sistemele ciclice de bază, de mai sus, prin prezenţa unei duble legături. Printre aceştia joacă un rol deosebit un monoterpen biciclic din grupa pinanului, *α-pinenul*, caracterizat prin uşurinţa cu care el se transformă într-un mare număr de terpenoide atît biciclice cît şi monociclice şi aciclice. Mai merită apoi o menţiune specială o cetonă din grupa bornanului, *camforul*, care, de asemenea, constituie punctul de plecare pentru obţinerea a numeroşi derivaţi.

Grupa tuianului

Cei mai însemnaţi reprezentanţi ai acestei grupe sînt:



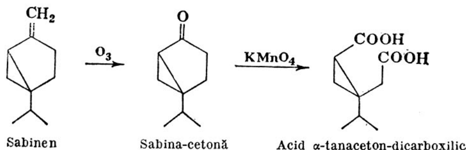
α-Tuien (3-Tuien) β-Tuien (2-Tuien) Sabinen (4(10)-Tuien) Alcool tuilic Sabinol Tuionă

α-Tuienul se obţine, alături de β-tuien, prin deshidratarea alcoolului tuilic, cu ajutorul xantogenatului său de metil (vol. I) (Ciugaev, 1904). Mai tîrziu (+)-α-tuienul a fost găsit şi în natură, în unele uleiuri eterice rare.

Sabinenul a fost izolat, în forma levogiră, din uleiul de cetenă de negi *(Juniperus sabina)* şi din alte uleiuri eterice.

Prin hidrogenare cu hidrogen şi platină, atît cei doi tuieni, cît şi sabinenul, trec în tuian. Hidrogenarea mai energică, în fază gazoasă, după metoda Sabatier-Senderens, provoacă şi o rupere a inelului ciclopropanic, aşa că se obţine 1,2-dimetil-3-izopropil-ciclopentanul.

Prin oxidare cu ozon şi prin alte reacţii, sabinenul trece în *sabina-cetonă*. Oxidată mai departe, aceasta dă, prin ruperea inelului de şase atomi, un acid dicarboxilic, *acidul α-tanaceton-dicarboxilic*:



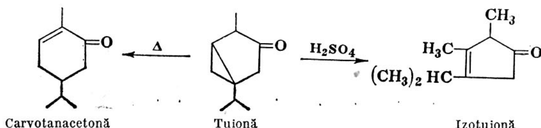
Sabinen Sabina-cetonă Acid α-tanaceton-dicarboxilic

Prin izolarea acestui acid este dovedită prezența inelului ciclopropanic în molecula primitivă.

Sabinolul în forma dextrogiră se găsește în uleiul de cetenă de negi. Prin oxidare, sabinolul trece în *acidul α-tanaceton-dicarboxilic*; prin hidrogenare dă *alcool tuilic*. Această combinație din urmă a fost găsită și în uleiul de pelin.

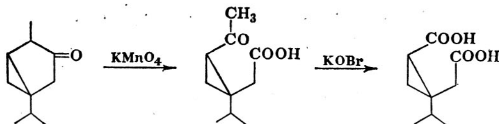
Tuiona se întîlnește relativ des în natură. α-*Tuiona* (levogiră) a fost izolată din uleiul de tuia (conifer numit și arborele vieții, *Thuja occidentalis*) și din uleiul de pelin *(Artemisia absinthium)*. β-*Tuiona* sau *tanacetona* (dextrogiră, stereoizomeră cu prima, dar nu enantiomerul ei) se găsește în uleiul de vetrice *(Tanacetum vulgare)* și de salvie *(Salbia officinalis)*.

Încălzită la 280°, tuiona se izomerizează și dă carvotanacetona, prin deschiderea inelului ciclopropanic și apariția unei duble legături în locul lui. În urma tratării cu acid sulfuric diluat, inelul ciclopropanic se deschide în alt mod și se obține *izotuiona:*



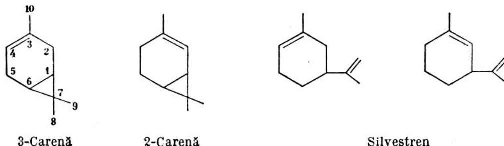
Carvotanacetonă Tuionă Izotuionă

Oxidate, atît α- cît și β-tuiona trec în același produs, acidul α-tanaceton-dicarboxilic:



Grupa caranului

3-*Carena* și 2-*carena*, ambele în formă dextrogiră, au fost izolate din uleiul eteric obținut din oleorezina de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* (Simonsen, 1925). Acești terpeni au fost de asemenea găsiți, uneori în cantități mari, în unele uleiuri eterice exotice.

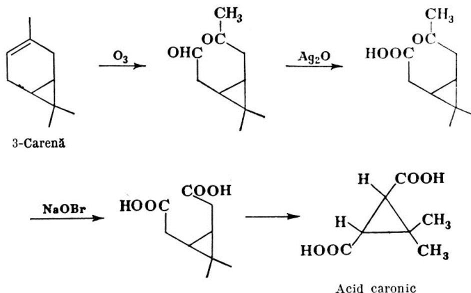


3-Carenă 2-Carenă Silvestren

Prin descoperirea celor două carene izomere, în uleiuri eterice, s-a lămurit o presupusă „excepție” de la regula izoprenică. Încă de mult (1877) se izolase din uleiurile de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* un terpen, *silvestrenul* (sau *carvestrenul*). Acesta s-a dovedit (prin oxidare)

a fi un amestec de două *m*-mentadiene izomere, cu formulele de mai sus, care contravin regulii izoprenice. În realitate cele două mentadiene nu sînt conținute în uleiul eteric originar, ci se formează, una din 3-carenă, iar cealaltă din 2-carenă, în cursul operațiilor de izolare. Aceste operații constau în tratarea uleiului eteric cu HCl uscat obținîndu-se, prin deschiderea inelului ciclopropanic, diclorhidrații solizi ai celor doi silvestreni, care la eliminarea ulterioară a acidului clorhidric, prin încălzire cu anilină, pun în libertate acești terpeni monociclici.

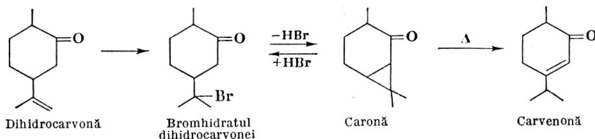
Structura 3-carenei a fost dovedită prin degradare oxidativă care parcurge următoarele faze, ajungînd la acidul 3,3-dimetilciclopropan-1,2-dicarboxilic *(acidul caronic)*:



Acid caronic

Prin oxidarea 2-carenei, în mod puțin deosebit, se ajunge la același acid caronic.

Carona, o cetonă biciclică $C_{10}H_{10}O$, nu a fost găsită în natură dar se obține din dihidrocarvonă, prin adiție de HBr și eliminarea de HBr cu KOH alcoolic rece (Baeyer, 1894):



Reacția aceasta ia, după cum se vede, un curs deosebit de aceea a bromhidratului carvonei (p. 808). După cum se pornește de la (+)- sau (—)-dihidrocarvonă se obține (+)- sau (—)-carona.

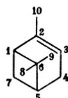
Structura caronei (propusă de Wagner) a fost dovedită (de Baeyer și Ipatiev) prin oxidare cu permanganat, care duce la acidul caronic.

La încălzire, carona suferă o izomerizare trecînd în carvenonă. La tratare cu HBr carona dă bromhidratul dihidrocarvonei, prin deschiderea inelului ciclopropanic.

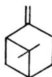
Caranul, hidrocarbura saturată de bază a grupei, a fost obținut din caronă prin reacție Kijner-Wolff (Krestinski; Kijner, 1911) și prin alte metode.

Grupa pinanului

Principalul reprezentant al acestei clase, şi în acelaşi timp cel mai răspîndit dintre terpeni, este *α-pinenul*. Acesta se găsește, alături de *β-pinen*, în numeroase uleiuri eterice, în special în *uleiul de terebentină*, care conține 65—90% α-pinen și 5—20% β-pinen.



α-Pinen
(2-Pinen)

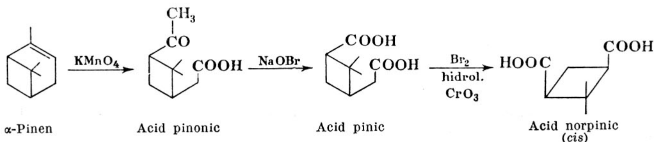


β-Pinen
(2(10)-Pinen)

Uleiul de terebentină se obține prin distilarea cu vapori de apă a oleorezinei secretată la rănirea cojii diverselor specii de conifere, în special de pin. Reziduul acestei distilări este o rășină, colofoniul (v. acolo).

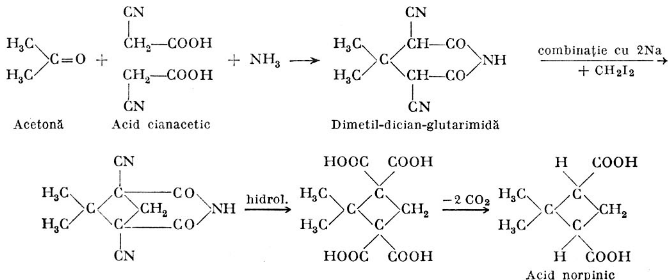
Compoziția uleiului de terebentină variază cu specia botanică din care provine: terebentina franceză, din *Pinus pinaster*, conține α-pinen levogir; terebentina greacă, rusă și suedeză, din *Pinus sylvestris*, conține α-pinen dextrogir.

Formula de mai sus a α-pinenului (Wagner, 1894) se bazează, în primul rînd, pe degradarea oxidativă care duce, prin intermediul *acizilor pinonic* și *pinic*, la *acidul norpinic* (Baeyer, 1895):



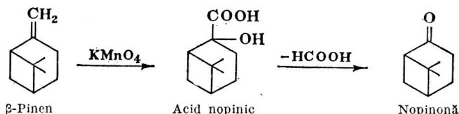
Obținerea acidului norpinic din α-pinen constituie o dovadă pentru prezența inelului ciclobutanic în molecula acestui terpen.

Dovada exactă a structurii acidului norpinic, atît *cis* cît și *trans*, a fost adusă prin sinteză (C. A. Kerr, 1939):



Pornind de la acidul norpinic, Komppa (1939) a sintetizat α-pinenul printr-o lungă succesiune de reacții. În urma sintezei de mai sus a acidului norpinic, sinteza aceasta a α-pinenului constituie deci o sinteză totală a acestui terpen. Acidul pinonic a fost de asemenea obținut prin sinteză totală (Rao, 1943), iar o sinteză a α-pinenului din acid pinonic a fost realizată de Ruzicka (1920).

În reacțiile de oxidare ale pinenului descrise mai sus, s-a obținut, în afară de acizii menționați, și o cetonă biciclică, *nopinona*, care nu poate proveni decît dintr-o hidrocarbură cu structura β-pinenului:

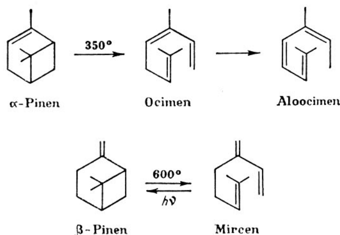


Din aceste încercări s-a tras concluzia că pinenul, izolat prin distilare din uleiul de terebentină (fracțiunea 155—165°), nu este o substanță unitară, ci un amestec de α- și de β-pinen, ultimul în proporție mică.

Proprietăți și reacții. Cei doi pineni se separă prin distilări fracționate în vid cu ajutorul unor coloane eficace. α-Pinenul este un lichid cu miros puternic, caracteristic; p. f. 156°; $[\alpha]_D$ circa ±48°. β-Pinenul are p. f. 162° și $[\alpha]_D$ ±22°.

1. β-Pinenul se transformă ușor în α-pinen, prin încălzire blîndă sau tratare cu negru de platină.

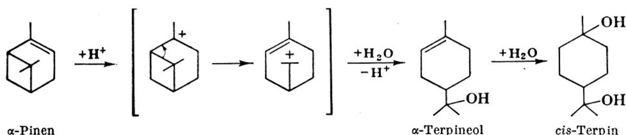
2. Prin încălzire la 250°, ambii pineni suferă o izomerizare, constînd în deschiderea inelului ciclobutanic. α-Pinenul trece în (±)-limonen (dipenten). La temperatură mai înaltă se deschid ambele inele şi se obţin terpeni aciclici (v. p. 787).



Invers, mircenul trece în β-pinen prin iradiere cu lumină ultravioletă (Crowley, 1962).

3. Prin hidrogenare catalitică blîndă cu platină la temperatura camerei, pinenii se transformă în hidrocarbura saturată biciclică, *pinanul* (v. p. 808). Aceasta poate exista în două forme stereoizomere, una cu poziţia *exo (cis)*, iar alta cu poziţia *endo (trans)* a grupei metil în raport cu puntea izopropilidenică. Fiecare din aceste forme, la rîndul ei, există într-o formă dextrogiră şi una levogiră. Atît α-pinenul cît şi β-pinenul hidrogenaţi în modul acesta dau *exo*-pinani şi anume: (—)-α-pinenul şi (—)-β-pinenul dau (—)-*exo*-pinan, iar (+)-α-pinenul şi (+)-β-pinenul dau (+)-*exo*-pinan. În condiţii de hidrogenare mai energice (Ni, după metoda Sabatier-Senderens) se obţine un amestec de *exo*- şi *endo*-pinani, iar în condiţii şi mai energice se formează mentan, prin deschiderea inelului ciclobutanic.

4. Prin încălzire cu acizi diluaţi (azotic, sulfuric) pinenul trece în *cis*-terpin. Intermediar se formează α-terpineolul, care poate fi izolat cînd se lucrează în anumite condiţii (cu amestec de acid sulfuric şi acid acetic):



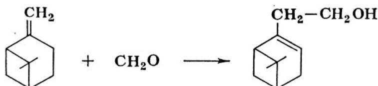
cis-Terpinul, obţinut pe această cale, serveşte industrial pentru a fabrica α-terpineol (v. p. 800).

5. α-Pinenul formează cu clorură de nitrozil o nitrozo-clorură cristalizată (p. t. 108—110°) ce serveşte la caracterizarea sa (dimer incolor). Pinenii adiţionează brom, dînd produşi de adiţie instabili cu schelet de bornan, care elimină uşor HBr trecînd în *p*-cimen.

6. După cum s-a observat încă din 1802, prin introducere de HCl uscat în ulei de terebentină se formează un produs de adiție cristalizat, care a fost numit „camfor artificial“, din cauza unei foarte superficiale asemănări cu această cetonă. Mai tîrziu s-a stabilit că α-pinenul și β-pinenul dau același produs la adiția de HCl. Produsul obținut este în realitate *clorura de bornil* și are scheletul bornanului; la formarea sa are deci loc o transpoziție moleculară (v. p. 817).

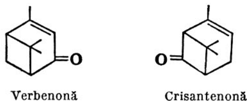
7. α-Pinenul formează cu anhidrida maleică un aduct Diels-Alder identic cu acela obținut din α-terpinen; intermediar are deci loc o transpoziție a α-pinenului în α-terpinen.

8. β-Pinenul încălzit cu paraformaldehidă, timp de cîteva ore, la 120°, dă naștere unui alcool primar printr-o reacție de condensare de tipul reacției Prins (vol. I) (J. Bain, 1946):



9. Se cunosc mai mulți derivați oxigenați (alcooli, aldehide și cetone) din grupa pinanului; unii apar în natură, iar alții au fost preparați din produșii naturali. Printre cei dintîi vom menționa *verbenona*, o cetonă nesaturată izolată din uleiul unei specii de verbină *(Verbena triphylla)*, crescînd în Spania.

Verbenona și alcoolul corespunzător, *verbenolul*, se formează și prin autoxidarea α-pinenului. Pinenul și uleiul de terebentină expuse la aer absorb oxigen, transformîndu-se într-un hidroperoxid care poate fi recunoscut prin reacțiile sale oxidante (de ex. față de HI). Verbenolul și verbenona sînt produșii de descompunere ai acestui hidroperoxid. Ei se formează, în cantități mai mari, dacă autoxidarea are loc în prezența osmiului metalic. Autoxidarea atacă grupa CH_2 învecinată cu dubla legătură, la fel ca în ciclohexenă (vol. I).



Crisantenona, principiul parfumat al florilor de *Chrysanthemum sinense*, mult aprecia în Japonia, este izomeră cu verbenona (M. Kotake, 1957).

Pinenul, respectiv uleiul de terebentină, se întrebuințează ca dizolvant pentru lacuri și vopsele și ca materie primă pentru fabricarea camforului sintetic.

Grupa bornanului și a izocamfanului

Terpenii din grupele bornanului, izocamfanului, fenchanului și izobornilanului (v. formulele p. 808) se caracterizează prin ușurința cu care suferă transpoziții moleculare cu modificarea scheletului hidrocarbonat. Asemenea

transpoziții se produc în cursul reacțiilor obișnuite de substituție nucleofilă sau de eliminare, folosite curent pentru izolarea terpenilor respectivi. Cele mai importante dintre aceste transpoziții și transformările reciproce ale principalilor reprezentanți ai clasei sînt redate în schema de la pagina 817.

Pentru terpenii biciclici se pot folosi, ca mai sus, formule de proiecție, cu inelul ciclohexanic desenat plan, sau formule spațiale în care forma baie a inelului ciclohexanic și alte amănunte structurale apar mai clar.

Hidrocarburi și compuși halogenați din grupa bornanului și a izocamfanului. *Camfenul*, $C_{10}H_{15}$, singurul terpen biciclic cristalizat apărînd în natură, a fost descoperit, în forma sa levogiră, în uleiul de brad siberian *(Abies sibirica)* (Gobulov, 1888). Mai tîrziu, (+)-, (—)- și (±)-camfenii au fost identificați în multe alte uleiuri eterice.

Camfenul are scheletul izocamfanului. Se obține sintetic din α-pinen care, prin adiție de acid clorhidric gazos, trece în *clorura de bornil*, cristalizată. În cursul acestei reacții are loc o transpoziție moleculară, căci produsul obținut este identic cu clorura de bornil ce ia naștere dintr-un alcool, borneolul, prin tratare cu PCl_5. Clorura de bornil are același schelet ca al borneolului și al cetonei corespunzătoare acestuia, camforul (scheletul bornanului). Despre mersul transpoziției ce însoțește transformarea α-pinenului în clorură de bornil, numită mai tîrziu *transpoziția lui Wagner*, și despre apariția unui intermediar, *clorhidratul de pinen*, v. schema de la pagina 823.

Încălzită cu baze, clorura de bornil elimină HCl dînd *camfen* (Dumas, 1834). S-a crezut întîi că această hidrocarbură are același schelet ca borneolul, dar structura sa a fost stabilită mai tîrziu prin oxidarea la o cetonă cu schelet de izocamfan, *camfenilona* (Wagner, 1890—1899) (v. mai departe). La transformarea clorurii de bornil în camfen are deci loc o a doua transpoziție moleculară. Dacă în aceste reacții se pornește de la α-pinen optic activ (+ sau —) se obține camfen de asemenea optic activ și rotind în același sens cu pinenul inițial (Berthelot, 1855); clorura de bornil intermediară rotește în sens opus.

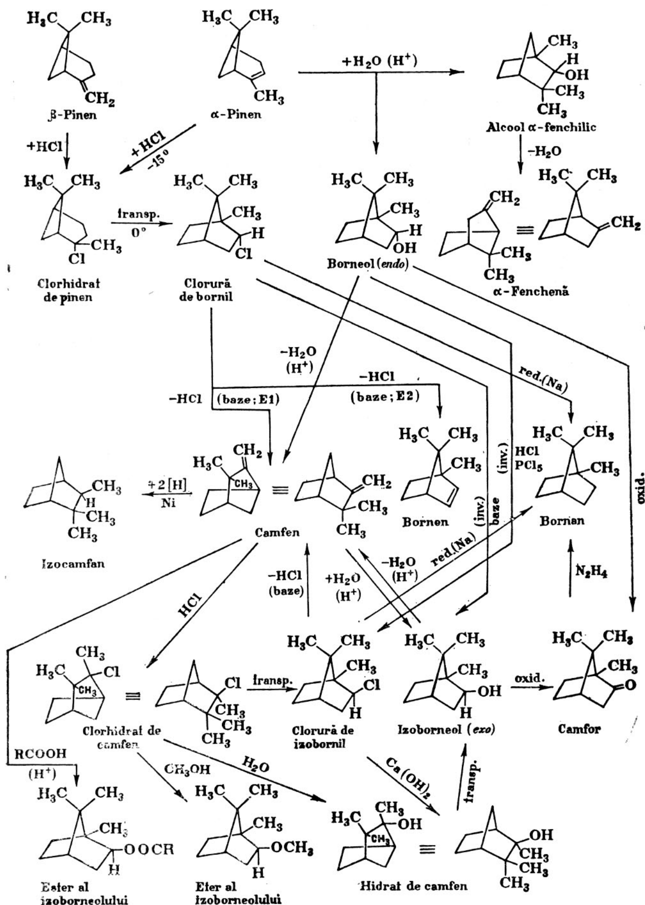
Camfenul se formează, de asemenea, din borneol și mai ușor din izoborneol, prin eliminare de apă cu catalizatori acizi.

Camfenul se prezintă în formă cristalină; izomerii optic activi și racemicul au aproximativ același p. t. 51—52° și p. f. 158,5—159,5°.

Clorura de bornil (p. t. 132°; p. f. 207°) este un compus stabil, care se izomerizează însă în *clorura de izobornil* sub influența catalizatorilor acizi.

Prin adiție de HCl, în soluție alcoolică, camfenul se transformă (cu transpoziție Wagner) în *clorura de izobornil* (Berthelot, 1858), stereoizomeră cu clorura de bornil. Intermediar, în cursul acestei reacții, se formează (fără transpoziție) un compus izolabil dar nestabil, *clorhidratul de camfen*, care se transpune ușor în clorură de izobornil (v. schema, p. 817 și p. 821). Clorura de izobornil formează cristale cu p. t. 147°. Din (—)-camfen se obține clorură de (+)-izobornil ($[\alpha]_D$ +30,2°); din aceasta, prin eliminare de HCl, se obține din nou (—)-camfen. În aceste reacții se produce totodată și racemizare parțială. O reacție importantă a clorurii de izobornil este hidroliza,

Treceri între grupele pinanului, bornanului, izocamfanului, fenchanului și izobornilanului



Despre transpozițiile schițate în această schemă, v. p. 821—823.

ducînd la izoborneol. În această reacție se formează intermediar un alcool terțiar puțin stabil, *hidratul de camfen*, care trece apoi în izoborneol. Deci și în acest caz au loc două transpoziții consecutive.

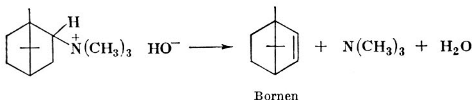
Camfenul poate fi transformat și direct în *izoborneol* (cu transpoziție) prin adiție de apă sub acțiunea acidului sulfuric (Wallach, 1886). Cu randament bun reușește transformarea camfenului în *acetat de izobornil*, prin tratare cu amestec de acid sulfuric și acid acetic (reacția Bertram-Walbaum).

Prin oxidare cu acid cromic în soluție acidă, camfenul trece în camfor (Berthelot) cu un randament ce poate atinge 88%. Intermediar se formează prin adiție de apă hidrat de camfen și apoi izoborneol care se oxidează.

Bornenul. După cum s-a arătat mai sus, clorura de bornil trece prin eliminare de HCl cu baze (cu transpoziție) în camfen. Iodura de bornil tratată în mod similar dă de asemenea camfen; cu o soluție concentrată alcoolică de hidroxid de potasiu ea elimină însă HI (fără transpoziție) și dă o hidrocarbură izomeră cu camfenul, *bornenul*, avînd scheletul bornanului (Wagner, 1889). Meerwein a observat mai tîrziu că toate halogenurile de bornil tratate cu $C_5H_{11}ONa$ la 190° dau bornen cu randament mare. În lumina cunoștințelor actuale despre mecanismul reacțiilor organice, este evident că eliminările în care se formează camfen (cu transpoziție) au mecanism E1, iar acelea în care se formează bornen (cu păstrarea scheletului bornanic) au mecanisme E2 (v. vol. I).

Bornenul mai poate fi preparat și prin descompunerea termică a xantogenatului mixt de bornil și metil, respectiv de izobornil și metil (v. p. 162). Se obține astfel (fără transpoziție) bornen optic activ (Ciugaev, 1900). În reacția aceasta se formează și mici cantități de triciclen.

S-a mai preparat bornen pur din bromura de bornil-trimetil-amoniu, prin degradare Hofmann, o reacție care decurge prin mecanism E2 (v. vol. I):



Bornen

Bornenul (p. t. 113°; p. f. 146°) reacționează cu N_2O_3 dînd o nitrozită. Prin oxidare trece în acid camforic (v. acolo).

Bornanul (numit înainte camfan) $C_{10}H_{18}$, hidrocarbura saturată de bază a grupei camforului, a fost obținut prin reducerea clorurilor de bornil sau izobornil cu sodiu și alcool și, mai tîrziu, prin hidrogenarea catalitică a bornenului sau prin încălzirea hidrazonei camforului cu hidroxid de potasiu sau cu etoxid de sodiu (Kijner și simultan Wolff, 1911—12) (vol. I):

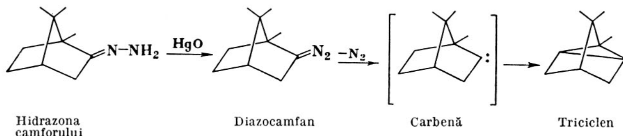


Camfor Hidrazona camforului Bornan

Bornanul formează cristale (p.t. 156,5°; p.f. 160°) foarte volatile la temperatura camerei. Hidrocarbura aceasta (spre deosebire de pinan; v. mai sus) este optic inactivă, deoarece moleculele ei posedă un plan de simetrie.

Izocamfanul, $C_{10}H_{18}$ (v. formula p. 808), hidrocarbura saturată corespunzînd camfenului, a fost obținută prin hidrogenarea catalitică a acestui terpen în fază de vapori cu un catalizator de nichel, la 170° (Sabatier și Senderens, 1901). Hidrogenarea (+)-camfenului cu platină, în fază lichidă, la temperatura camerei, duce la (+)-izocamfan. (±)-Izocamfanul se topește la 65—66°, în timp ce formele optic active se topesc cu 1—2° mai jos.

Triciclenul, o interesantă hidrocarbură triciclică, $C_{10}H_{16}$, a fost obținut prin mai multe metode, cea mai practică constînd în oxidarea hidrazonei camforului cu oxid mercuric. Intermediar se formează diazocamfan; acesta elimină azot dînd o carbenă care trece, prin reacție de intercalare cu o grupă CH_2 din cealaltă parte a punții, în triciclen (Meerwein, 1920):



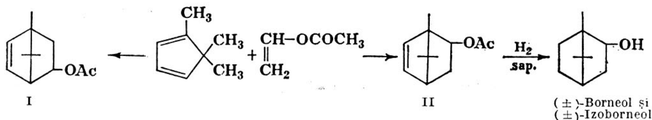
Triciclenul mai ia naștere, în cantitate mică, alături de camfen, la eliminarea de apă din izoborneol.

Triciclenul se prezintă sub formă de cristale foarte volatile (p. t. 68°; p. f. 153°). Trecut peste un catalizator de nichel, la 190°, într-un curent de azot, se transformă în camfen; în aceleași condiții, dar într-un curent de hidrogen, dă firește izocamfan.

Prin adiție de HCl, în soluție eterică, triciclenul trece în clorhidrat de camfen; hidratarea cu acizi apoși duce la un amestec de borneol și izoborneol.

Alcooli din grupa bornanului și izocamfanului. Borneolii. (+)-*Borneolul* este componenta principală a uleiului de *Dryobalanops aromatica*, dar se găsește și în multe alte uleiuri eterice. Enantiomerul levogir (—)-*borneolul*, a fost găsit, atît liber cît și sub formă de esteri, în uleiul de odolean și de *Blumea balsamifera*. (±)-*Borneolul* apare de asemenea în multe uleiuri eterice.

(±)-Borneolul a fost sintetizat, printr-o reacție dien, din trimetilciclopentadienă și acetat de vinil. Se obține amestecul a doi esteri nesaturați (I și II); II dă, după hidrogenare și saponificare, un amestec de (±)-borneol și (±)-izoborneol (K. Alder, 1939):



Structura borneolului decurge din aceea a camforului, căci această cetonă se transformă, prin reducere, în borneol. Borneolul se mai formează, alături de alcool fenchilic, prin adiţia apei la α-pinen, în prezenţă de acizi (v. schema p. 817). Pornind de la pineni optic activi se obţin borneoli optic activi (alături de izoborneoli).

Borneolul formează cristale cu miros de camfor. Formele (+) şi (—) se topesc la 208,5° şi fierb la 212°; $[\alpha]_D$ ±37,9°; forma racemică are p. t. 210,3°.

Izoborneolul nu se găseşte în natură, dar se obţine uşor din camfen prin adiţie de apă cu acizi sau, ca acetat, prin tratare cu un amestec de acid sulfuric şi acid acetic; acetatul de izobornil dă prin hidroliză izoborneol aproape complet racemizat. Separarea în enantiomeri se efectuează prin cristalizarea fracţionată a ftalaţilor acizi de cinconină.

Reducerea camforului cu sodiu şi etanol duce la un amestec de borneol cu izoborneol, în timp ce hidrogenarea catalitică (Pt) sau cu $LiAlH_4$ dă izoborneol 90% şi borneol 10%.

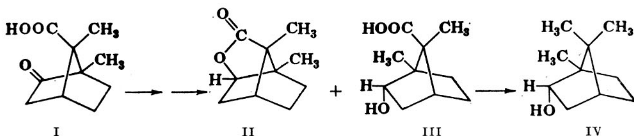
(+) şi (—)-Izoborneolii formează cristale cu p. t. 214°; $[\alpha]_D$ ±34°.

Borneolul şi izoborneolul au proprietăţi chimice mult asemănătoare. Ambii dau prin deshidratare camfen, izoborneolul eliminînd însă apa mai uşor decît borneolul.

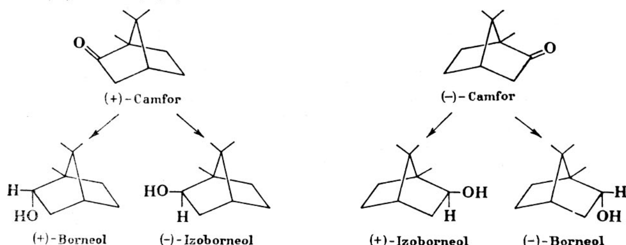
Atît borneolul cît şi izoborneolul dau prin oxidare (cu acid cromic, acid azotic, apă de clor, sau catalitic în fază gazoasă peste catalizatori de dehidrogenare) camfor. Rezultă de aici că aceşti doi alcooli secundari au aceeaşi structură şi sînt deci stereoizomeri *exo-endo*.

Configuraţii sterice. 1. Din măsurători de viteze de reacţie la formarea şi hidroliza esterilor borneolului şi izoborneolului s-a ajuns la concluzia că primul dintre aceşti alcooli are configuraţia *endo* (adică grupa OH este situată de partea inelului ciclohexanic opusă aceleia unde se află puntea izopropilidenică), iar cel de-al doilea, configuraţia *exo* (Vavon, 1924).

O dovadă preparativă pentru configuraţia *endo* a borneolului a fost adusă de Asahina şi Sano (1936), care au pornit de la acidul izocetopinic (I) (care se obţine din (+)-camfor prin bromurare, urmată de sulfonare şi oxidare cu $KMnO_4$ la C^8). Prin reducerea grupei cetonice din acest acid cu sodiu şi alcool, se obţine un amestec de doi alcooli stereoizomeri. Unul din ei formează o lactonă (II) şi este prin urmare izomerul *exo*. Celălalt izomer *(endo)* (III) a fost acetilat la grupa OH, apoi grupa COOH a fost redusă la CHO (prin metoda Rosenmund; vol. I) şi redusă mai departe la CH_3 (prin metoda Kijner-Wolff) obţinîndu-se (+)-borneolul (IV). Acesta are deci configuraţia *endo*.



(+)-Camforul dă prin reducere un amestec de (+)-borneol şi (—)-izoborneol, iar (—)-camforul dă (—)-borneol şi (+)-izoborneol.



Camforul, deşi posedă doi atomi de carbon asimetrici, nu poate exista decît într-o formă dextrogiră şi o formă levogiră. În camfor (şi în ceilalţi compuşi din grupa bornanului), puntea $(CH_3)_2C$ uneşte două valenţe 1,4-*cis* ale ciclohexanului *în forma baie*. În celelalte două forme (inexistente) ale camforului, puntea ar trebui să unească două valenţe 1,4-*trans* ale ciclohexanului; o asemenea structură este steric imposibilă.

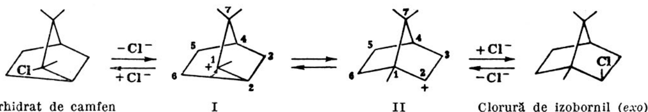
Borneolii (şi la fel clorurile de bornil etc.) posedă un atom de carbon asimetric mai mult decît camforul; în consecinţă, aceşti compuşi există în forma a patru izomeri optici, formînd doi racemici, (±)-borneolul şi (±)-izoborneolul.

2. Formulele de configuraţie ale camforului şi borneolilor, folosite mai sus, reprezintă *configuraţiile absolute* corecte raportate la D-glicerinaldehidă. Aceste configuraţii au fost stabilite cu ajutorul metodei transformărilor reciproce, prin reacţii ce nu implică substituţii la centrele de asimetrie (K. Freudenberg, 1955).

Transpoziţia Wagner-Meerwein. Wagner a statuat cel dintîi, la o epocă în care structurile terpenilor biciclici erau încă nesigure, că la trecerea pinenului în clorură de bornil are loc o transformare a scheletului moleculei. În acelaşi an (1899), prin stabilirea structurii camfenului, el a arătat că la trecerea clorurii de bornil în camfen se produce de asemenea o transpunere a scheletului moleculei. Meerwein (1910—1927) a adîncit cunoaşterea acestor transpoziţii în grupa terpenilor biciclici, a extins aplicaţiile acestui tip de transpoziţie în alte clase de combinaţii şi a propus un mecanism ionic al reacţiei, care s-a dovedit de aplicaţie generală (v. vol. I).

O teorie mai veche admitea formarea unei hidrocarburi cu inel ciclopropanic, *triciclenul* (v. mai sus), ca intermediar în transformările reciproce ale esterilor izoborneolului în camfen sau în esteri ai hidratului de camfen. După cum a arătat Meerwein, această teorie este inadecvată din două motive: *a.* deşi triciclenul poate fi transformat în camfen şi în derivaţi ai săi, el este stabil faţă de acidul sulfuric de 33%, care transformă uşor izoborneolul în camfen; *b.* transformarea catalizată de acizi a camfenului în esteri ai izoborneolului, care este însoţită de obicei de racemizare, poate fi condusă în astfel de condiţii (prin utilizare de acizi slabi cum este acidul formic) încît să rezulte esteri optic activi. (Racemizarea este deci o reacţie secundară.) Triciclenul nu poate fi un intermediar în această transpoziţie căci această hidrocarbură are o structură simetrică şi ar duce în mod necesar la produşi de reacţie racemici.

Teoria lui Meerwein a transpoziţiilor moleculare, în forma ei iniţială (1922), admitea apariţia intermediară a doi cationi organici, I şi II. Transpoziţia clorhidratului de camfen în clorură de izobornil (v. schema p. 817) s-ar formula astfel:



Clorhidrat de camfen I II Clorură de izobornil (*exo*)

Teoria lui Meerwein, deşi recunoştea clar importanţa ionizării în primul stadiu al transpoziţiei, era mai puţin explicită în ce priveşte realitatea existenţei celor doi ioni I şi II. Prin măsurători cinetice şi analiza exactă a produşilor de reacţie, s-a stabilit mai tîrziu că ionul II nu poate fi un intermediar în această reacţie.

Un intermediar de tipul ionului II ar trebui să dea cu ionul Cl^-, pe lîngă clorura de izobornil (forma *exo*), care efectiv se formează, şi o anumită proporţie de clorură de bornil (forma *endo*, termodinamic mai stabilă). Faptul că aceasta din urmă nu apare printre produşii de reacţie, este o indicaţie că atacul ionului Cl^- are loc dintr-o singură direcţie şi intră numai în poziţie *exo* a sistemului biciclic. Reacţia este strict stereospecifică.

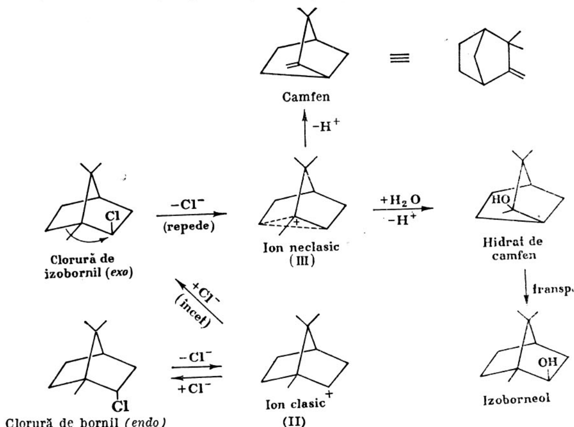
Reacţiile de solvoliză ale clorhidratului de camfen purced (în diferite condiţii) de 300 pînă la 8000 ori mai repede decît acelea ale clorurilor de alchil terţiare obişnuite (de ex. $(CH_3)_3CCl$) (Hughes şi Ingold, 1935). Aceasta a dus la concluzia că ionizarea clorului în clorhidratul de camfen este ajutată de faptul că *simultan* cu ea are loc şi o deplasare a legăturii C—C, de la 6—2 la 6—1 (v. săgeata curbă în formula I). Fenomenul acesta, constatat şi în multe alte cazuri, a fost numit „asistenţă anchimerică" (Winstein) sau „accelerare sinartetică" (Ingold) (v. vol. I, „Transpoziţii moleculare").

Un alt caz de transpoziţie asistată anchimeric se observă comparînd vitezele de reacţie la solvolizele clorurilor de bornil *(endo)* şi izobornil *(exo)* (în etanol de 80% la 80°). Constantele de viteză ale acestor reacţii (ambele de ordinul I) diferă cu factorul 10^5. Pentru comparaţie redăm şi constanta de viteză, în aceleaşi condiţii experimentale, a reacţiei de solvoliză a unei halogenuri de alchil secundare simple, clorura de pinacolil, $(CH_3)_3C-CHCl-CH_3$; aceasta este practic egală cu a clorurii de bornil.

Clorura de pinacolil	$k_1 = 1{,}94 \times 10^{-7}\ s^{-1}$
Clorura de bornil	$k_1 = 1{,}5 \times 10^{-7}\ s^{-1}$
Clorura de izobornil	$k_1 = 1{,}4 \times 10^{-2}\ s^{-1}$

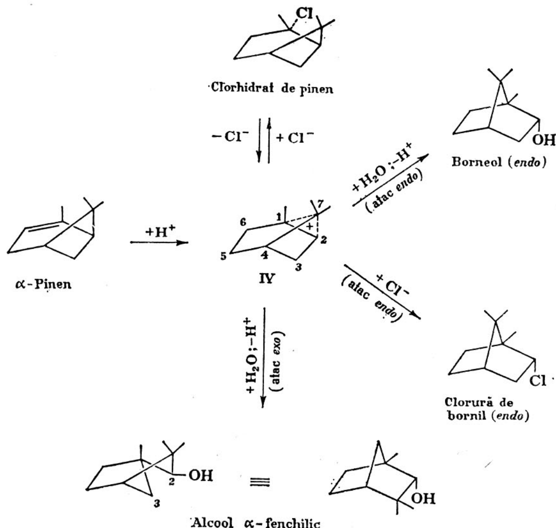
Viteza de reacţie mult mai mare a solvolizei clorurii de izobornil se atribuie asistenţei date de migrarea legăturii C^6-C^1 la expulzarea ionului Cl^- de la C^2.

Stereospecificitatea transpoziţiilor moleculare în clasa halogenurilor de bornil şi similare, pe de o parte, asistenţa anchimerică observată la reacţiile unora dintre stereoizomeri, pe de altă parte, a condus la concepţia *ionului neclasic* (III), ca intermediar în reacţiile de acest tip (Wilson, 1939; Winstein 1948; v. şi vol. I, „Transpoziţii moleculare"):



Solvoliza lentă a clorurii de bornil, comparativ cu a clorurii de izobornil, se explică probabil prin formarea unui ion clasic (II), care se recombină încet cu Cl^- dînd clorură de izobornil; numai aceasta suferă solvoliză.

Transpoziţia clorhidratului de pinen, care are loc la adiţia de HCl la pinen (la temperaturi mai înalte de 0°) (v. p.817), se explică de asemenea prin intervenţia unui ion neclasic (IV).

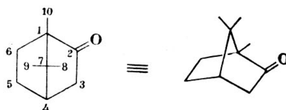


Carbocationul neclasic IV ia naştere fie prin ionizarea clorhidratului de pinen, fie prin adiţia unui proton la pinen. Prin recombinare cu un ion Cl^- la C^1 (fără transpoziţie) se formează clorhidratul de pinen; atacul din direcţia *endo* a ionului Cl^- la C^2 duce la clorura de bornil, cu deplasarea legăturii C^2-C^7 de la C^2 la C^1. În mod asemănător, atacul unei molecule de apă, tot din direcţia *endo*, duce la borneol.

Alături de borneol, dar în proporţie mai mică decît acesta, se formează la reacţia α-pinenului cu acizii şi alcool α-fenchilic. Acesta ia naştere prin atacul unei molecule de apă asupra ionului IV. Acest atac se produce din poziţia *exo* (mai împiedicată steric decît poziţia *endo*), cu deplasarea simultană a legăturii C^3-C^2 de la C^2 la C^1.

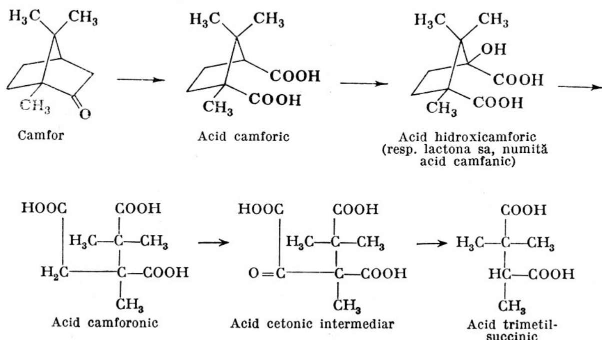
Cetone din grupa bornanului şi izocamfanului. Cetona biciclică $C_{10}H_{16}O$, *camforul*, era cunoscută în Orient încă din antichitate; în Europa a fost introdus de arabi. (+)-Camforul sau camforul obişnuit se obţine prin disti-

lare cu vapori de apă, din lemnul arborelui de camfor *(Cinnamomum camphora)*, originar şi mult răspîndit în Vietnam, în China de sud şi în insulele vecine, mai ales în Taivan. (—)-Camforul şi (±)-camforul se găsesc de asemenea în natură dar mai rar. Prin tratare cu agenţi deshidratanţi puternici, camforul pierde o moleculă de apă, trecînd în *p*-cimen.



Camfor

Formula camforului se bazează pe o succesiune de degradări oxidative, ale căror etape principale sînt *acidul camforic* şi *acidul camforonic* (Bredt, 1893):



Camfor — Acid camforic — Acid hidroxicamforic (resp. lactona sa, numită acid camfanic)

Acid camforonic — Acid cetonic intermediar — Acid trimetil-succinic

Prin oxidare mai înaintată, acidul camforonic poate fi degradat pînă la acidul trimetilsuccinic.

Acidul camforic obţinut prin oxidarea camforului este forma *cis*. Acidul camforic există în formele (+)-, (—)- şi (±)-, care se obţin prin oxidarea (+)-, (—)-, respectiv a (±)-camforului. Prin încălzire cu HCl, acidul (—)-*cis*-camforic trece în acidul (—)-*trans*-camforic.

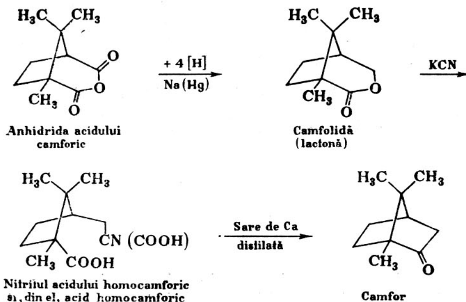
Structura acidului camforonic (acidul trimetiltricarbalilic) a fost stabilită prin sinteză (Perkin şi Thorpe, 1897). Acidul camforic a fost apoi sintetizat de Komppa (1903), pe calea următoare:

$$\underset{\text{Ester oxalic}}{\begin{array}{c}COOR\\|\\COOR\end{array}} + \underset{\text{Ester }\beta,\beta\text{-dimetilglutaric}}{H_3C-\overset{\displaystyle CH_2-COOR}{\underset{\displaystyle CH_2-COOR}{C}}-CH_3} \xrightarrow{Na} \begin{array}{l}OC-CH(COOR)\\|\qquad\quad\;\; C(CH_3)_2\\OC-CH(COOR)\end{array} \xrightarrow[CH_3I]{Na}$$

$$\underset{\text{Ester dicetocamforic}}{\begin{array}{l}OC-CH(COOR)\\|\qquad\quad\;\; C(CH_3)_2\\OC-C(CH_3)(COOR)\end{array}} \xrightarrow{Na(Hg)} \underset{\text{Acid dihidroxicamforic}}{\begin{array}{l}HOHC-CH(COOH)\\|\qquad\qquad\; C(CH_3)_2\\HOHC-C(CH_3)(COOH)\end{array}} \xrightarrow{HI} \underset{\text{Acid dehidrocamforic}}{\begin{array}{l}HC{=}C(COOH)\\|\qquad\quad\; C(CH_3)_2\\H_2C-C(CH_3)(COOH)\end{array}}$$

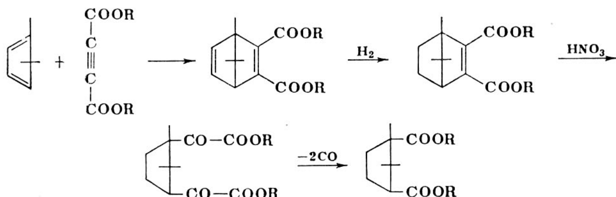
$$\xrightarrow{HBr} \underset{\text{Acid bromcamforic}}{\begin{array}{l}BrHC-CH(COOH)\\|\qquad\quad\;\; C(CH_3)_2\\H_2C-C(CH_3)(COOH)\end{array}} \xrightarrow[HCl]{Zn+} \underset{\text{Acid camforic}}{\begin{array}{l}H_2C-CH(COOH)\\|\qquad\quad\; C(CH_3)_2\\H_2C-C(CH_3)(COOH)\end{array}}$$

Se obţine astfel acidul camforic racemic, care se poate scinda, prin metodele obişnuite, în formele sale optic active. Acidul camforic, atît cel natural (Haller, 1896), cît şi cel sintetic, a servit ca punct de plecare pentru sinteze ale camforului (Komppa, 1908):



Anhidrida acidului camforic — Camfolidă (lactonă) — Nitrilul acidului homocamforic şi, din el, acid homocamforic — Camfor

O altă sinteză a acidului camforic se bazează pe o reacţie Diels-Alder a trimetilciclopentadienei cu esterul acidului acetilen-dicarboxilic. Prin hidrogenarea parţială a aductului obţinut şi oxidare se obţine un bis-glioxalat care suferă decarbonilare, la încălzire, dînd esterul acidului camforic (K. Alder, 1939):

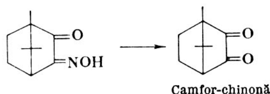


Proprietăţi şi reacţii. (+)-Camforul formează cristale moi, translucide, cu p. t. 178—179°; $[\alpha]_D + 44°$. Are un miros caracteristic, puternic; sublimează uşor şi distilă cu vapori de apă. Este insolubil în apă, dar uşor solubil în majoritatea dizolvanţilor organici, de asemenea, fără descompunere, în acid sulfuric concentrat şi în bioxid de sulf lichid. Camforul are o constantă crioscopică neobişnuit de mare (40°); datorită acesteia, camforul este folosit ca dizolvant pentru determinarea greutăţilor moleculare ale compuşilor organici (metoda Rast).

1. Camforul prezintă reacţii normale ale grupei cetonice: formează o oximă, semicarbazonă, 2,4-dinitro-fenilhidrazonă etc. Prin reducerea oximei (levogire) a (+)-camforului se obţine amestecul celor doi 2-aminobornani izomeri: (+)-*bornilamina* şi (—)-*neobornilamina.*

2. Grupa CH_2 vecină cu grupa CO din camfor reacţionează cu clorul şi bromul dînd amestecuri de α- şi α'-halogeno-camfori (forme *endo* şi *exo*). În soluţie alcoolică, în prezenţă de urme de etoxid de sodiu, compuşii aceştia prezintă mutarotaţie, datorită interconversiei formelor *exo-endo*, pînă la stabilirea unui echilibru (Lowry, 1898).

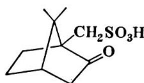
3. Prin nitrozare cu nitrit de amil şi etoxid de sodiu, camforul dă ca multe alte cetone un izonitrozo-derivat, *izonitrozocamforul.* Prin hidroliza acestuia se obţine o dicetonă, *camfor-chinona* (Claisen, 1893):



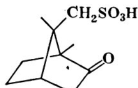
Mai uşor se obţine camfor-chinona prin oxidarea directă a camforului, cu bioxid de seleniu, în soluţie de anhidridă acetică. (—)-Camfor-chinona, obţi-

nută din (+)-camfor, formează cristale galbene, cu p. t. 198°, volatile cu vapori de apă; prezintă reacţiile 1,2-dicetonelor.

4. Prin acţiunea acidului sulfuric asupra (+)-camforului dizolvat în anhidridă acetică se obţine *acidul* (+)-*camfor*-10-*sulfonic.*



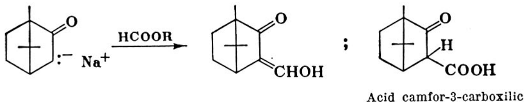
Acid camfor-10-sulfonic



Acid camfor-8-sulfonic

Acest acid sulfonic este utilizat în stereochimie pentru separarea bazelor racemice în enantiomeri (p. 125). Prin sulfonarea directă a (+)-camforului cu acid sulfuric fumans sau cu acid clorsulfonic se obţine *acidul* (+)-*camfor*-8-*sulfonic*; totodată se produce racemizare.

5. Tratat cu sodiu metalic, sau mai bine cu amidură de sodiu, în dizolvanţi aprotici cum este toluenul, camforul formează un compus sodat. Acesta reacţionează cu esteri, de exemplu cu ester formic, dînd o aldehidă β-cetonică. De asemenea reacţionează cu bioxid de carbon dînd *acidul camfor*-3-*carboxilic*; acest acid β-cetonic este remarcabil prin stabilitatea sa, deoarece elimină CO_2 abia la punctul de topire (128°), regenerînd camforul.



Acid camfor-3-carboxilic

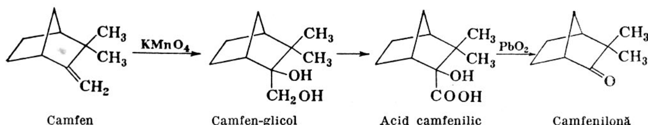
Acidul camfor-3-carboxilic dă cu $FeCl_3$ o coloraţie albastră; încălzit în soluţie alcoolică cu etoxid de sodiu, la 200°, dă prin deschiderea inelului (scindare acidă), acid homocamforic (formulat la p. 825).

6. Introdus în organismul animal, camforul este oxidat dînd un amestec de *hidroxi-camfori* cu grupe OH în poziţiile 3, 5 şi 9 sau 10. Aceşti compuşi se elimină prin urină, sub formă de produşi de cuplare cu acidul glucuronic (v. acolo).

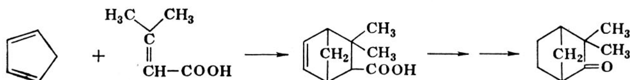
7. Camforul serveşte în medicină şi în industria celuloidului. O mare parte din camforul utilizat în industrie se obţine sintetic. Aceste *sinteze tehnice ale camforului*, consemnate într-un mare număr de brevete, utilizează ca punct de plecare camfenul, obţinut din pinen prin adiţie şi apoi eliminare de acid clorhidric. În majoritatea brevetelor, pinenul se hidratează la izoborneol care apoi se oxidează la camfor. În alte procedee se tratează direct

camfenul cu dicromat de sodiu şi acid sulfuric diluat; adiţia de apă şi oxidarea se produc în aceeaşi soluţie.

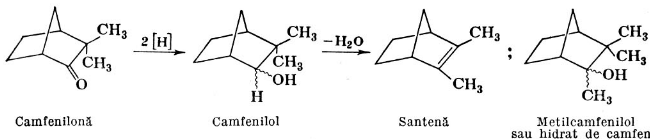
Camfenilona. Cetona aceasta, $C_9H_{14}O$, se obţine din camfen prin oxidare cu permanganat. În această reacţie se mai formează, alături de camfenilonă, *camfen-glicol* şi *acid camfenilic.* Acest acid se transformă în camfenilonă prin oxidare cu bioxid de plumb:



Camfenilona a fost obţinută printr-o sinteză dien pornind de la ciclopentadienă şi acid dimetilacrilic. După hidrogenare, acidul format a fost supus unei degradări Curtius; din amină s-a preparat alcoolul corespunzător care a fost oxidat la camfenilonă:



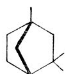
(—)-Camfenilona (p. t. 38°) trece prin reducere în (—)-*camfenilol* (amestec de doi epimeri). Acesta dă prin deshidratare însoţită de transpoziţie *santena* (transpoziţie Namiotkin):



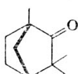
Prin tratare cu iodură de metil-magneziu, camfenilona dă în reacţie normală un alcool terţiar, *metilcamfenilolul,* stereoizomer al hidratului de camfen despre care s-a vorbit mai sus. Ca şi hidratul de camfen, metilcamfenilolul se deshidratează uşor, chiar în timpul distilării, dînd camfen.

Grupele fenchanului și izobornilanului

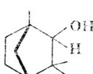
Principalii reprezentanți ai acestor grupe, care nu pot fi menționați aici decît în treacăt, sînt:


Fenchan

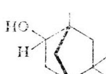

Izobornilan



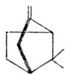
Fenchonă

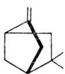
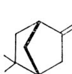


Alcool α-fenchilic

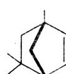


Alcool izofenchilic


α-Fenchenă



β-Fenchenă

γ-Fenchenă


δ-Fenchenă

Fenchona, o cetonă izomeră cu camforul, se găsește în formă dextrogiră în uleiul de molură (*Foeniculum vulgare*) și, în formă levogiră, în uleiul de tuia (*Thuja occidentalis*). Întocmai ca și în cazul camforilor, fiecare din cele două fenchone optic active se transformă prin reducere în doi *alcooli fenchilici* ((+)- și (−)-α; (+)- și (−)-β, corespunzînd celor patru borneoli epimeri. Un alcool fenchilic a fost găsit în uleiul extras din rădăcina de *Pinus palustris*. Alcoolul α-fenchilic a fost de asemenea obținut din amestecul de α- și β-pinen, prin adiție de apă în cataliză acidă, însoțită de transpoziție (v. mai sus).

Fenchenele, $C_{10}H_{16}$, nu au fost găsite în natură. *α-Fenchena* se obține din alcoolul α-fenchilic, prin eliminare de apă în condiții blînde. *β-Fenchena* se formează în mod similar din *alcoolul izofenchilic*, obținut la rîndul său din α-fenchenă prin adiție de apă. *γ-Fenchena*, un produs de izomerizare al β-fenchenei, se formează ca produs principal la deshidratarea energică a alcoolului α-fenchilic cu bisulfat de potasiu. *δ-Fenchena* se obține la deshidratarea alcoolului izofenchilic prin metoda xantogenatului. Au mai fost descrise o ζ- și o *ε-fenchenă*, precum și o *ciclofenchenă*.

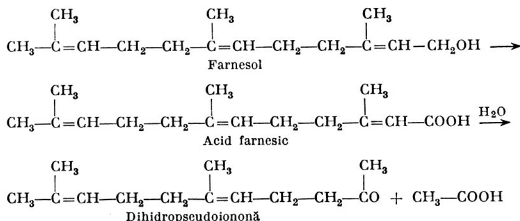
Hidrocarbura saturată de bază, *fenchanul*, a fost obținută din fenchonă prin încălzirea hidrazonei cu baze (Kijner; Wolff, 1911). *Izobornilanul* se formează la reducerea catalitică a α-fenchenei (Zelinski, 1904; Namiotkin, 1911).

4. SESQUITERPENOIDE

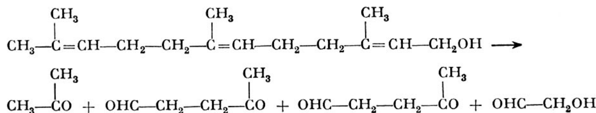
Sesquiterpenii sînt hidrocarburi cu formula $C_{15}H_{24}$, mult răspîndite în uleiurile eterice. Au aspectul unor uleiuri vîscoase, fierbînd între 250 și 280°. Se cunosc, la fel ca în seria terpenilor, sesquiterpeni *monociclici*, cu trei duble legături, sesquiterpeni *biciclici* cu două duble legături, și sesquiterpeni *triciclici*, cu o singură dublă legătură. Se întîlnesc, de asemenea, în natură alcooli și cetone derivînd de la aceste hidrocarburi.

Sesquiterpenoide aciclice. *Farnesolul*, un alcool $C_{15}H_{26}O$, se găsește în uleiurile de flori, cum sînt uleiul de mărgăritărel, de flori de tei, în ylang-ylang etc. În stare diluată, farnesolul are un miros plăcut, de mărgăritărel. Izomer cu farnesolul este *nerolidolul*, care se găsește în balsamul de Peru și în uleiul de neroli.

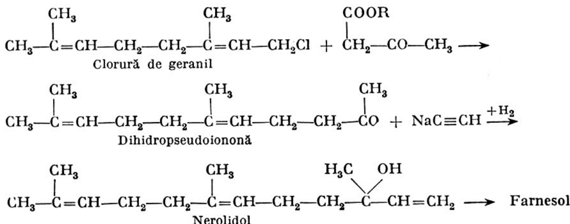
Farnesolul are o structură analoagă cu a geraniolului, iar nerolidolul cu a linaloolului. Structura s-a stabilit pe calea următoare: prin oxidare cu acid cromic farnesolul trece în aldehida respectivă, *farnesalul*. Aceasta se poate transforma în acidul respectiv (prin intermediul oximei şi al nitrilului, care apoi se saponifică). *Acidul farnesic*, astfel obţinut, se desface prin tratare cu alcalii tari în *dihidropseudoiononă* şi acid acetic (Kerschbaum, 1913):



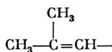
Locul dublelor legături în farnesol a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă, levulin-aldehidă şi glicol-aldehidă:

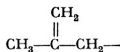


Structura farnesolului a fost confirmată printr-o sinteză care porneşte de la clorura de geranil. Prin condensarea acesteia cu ester acetilacetic sodat urmată de scindare cetonică se obţine dihidropseudoiononа. Această cetonă dă prin condensare cu acetilenă sodată şi reducere parţială nerolidolul (v. sinteza similară a linaloolului). Nerolidolul suferă, cînd este încălzit cu anhidridă acetică, o izomerizare asemănătoare cu a linaloolului şi trece în farnesol (Ruzicka):



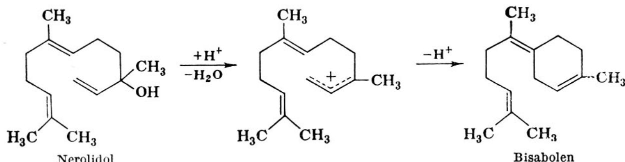
Farnesolul şi nerolidolul sînt amestecuri de izomeri, conţinînd grupe marginale de tip izopropilidenic şi izopropenilic, întocmai ca terpenii aciclici:





Sesquiterpenoide ciclice. La stabilirea structurii acestor combinaţii au fost de mare folos două metode: aplicarea consecventă a regulii construcţiei izoprenice şi dehidrogenarea cu sulf sau cu seleniu, care duce la derivaţi ai naftalinei. Ambele metode au fost folosite cu măiestrie de L. Ruzicka (după 1921), D. Barton, A. Birch, F. Šorm şi alţii.

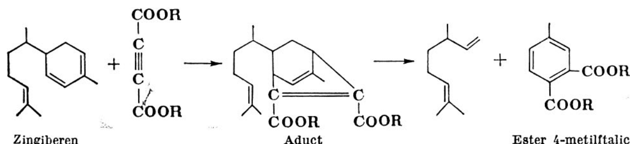
Sesquiterpenoide monociclice. *Bisabolenul*, $C_{15}H_{24}$, este, împreună cu cadinenul şi cariofilenul, unul dintre sesquiterpenii cei mai răspîndiţi din natură. A fost izolat din mirul de bisabol şi din uleiurile de bergamot, lămîie şi ace de molid. Bisabolenul a putut fi sintetizat din nerolidol prin acţiunea acidului formic, o reacţie care se aseamănă mult cu ciclizarea geraniolului şi a linaloolului (v. acolo):



Nerolidol Bisabolen

Bisabolenul conţine trei duble legături şi este deci un sesquiterpen monociclic. Locul dublelor legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă şi acid levulic.

Zingiberenul, $C_{15}H_{24}$, componenta principală a uleiului din rizom de ghimbir *(Zingiber officinale)*, a fost găsit şi în uleiurile altor specii botanice înrudite. Prezenţa a trei duble legături, identificate prin hidrogenare catalitică, dovedeşte structura monociclică. Conjugarea a două duble legături a fost recunoscută prin exaltaţia refracţiei moleculare şi prin formarea unui aduct cu esterul acidului acetilen-dicarboxilic, care descompus termic dă ester 4-metilftalic şi o hidrocarbură $C_{10}H_{18}$, cu formula de mai jos:

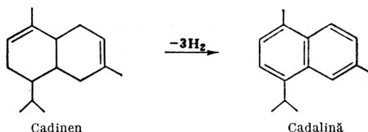


Zingiberen Aduct Ester 4-metilftalic

Prin încălzire cu sulf, zingiberenul formează cadalină (v. mai departe), o reacţie în care, pe lîngă dehidrogenare, se produce şi ciclizare.

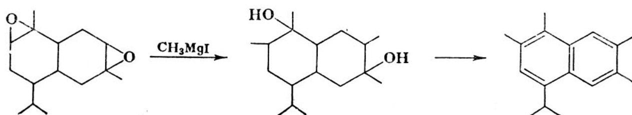
Sesquiterpenoide biciclice şi triciclice. Se deosebesc după forma scheletului lor cinci grupe de sesquiterpenoide biciclice.

a. Sesquiterpenoide cu schelet de cadalină. Cadinenul, $C_{15}H_{24}$, mult răspîndit în natură, a fost izolat întîi din uleiul de *Piper cubeba* (Java). Constantele fizice ale acestei substanţe arată prezenţa a două duble legături. Dehidrogenarea cu sulf (aplicată în acest caz pentru prima oară de Ruzicka, 1921) duce la un derivat al naftalinei, *cadalina*, identificată uşor ca 1,6-dimetil-4-izopropilnaftalină:

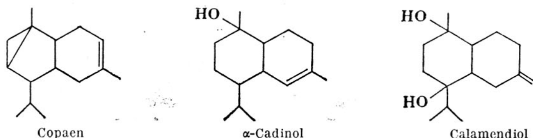


Cadinen Cadalină

Prin aceasta, poziţia catenelor laterale în cadinen a fost definitiv stabilită. Locul dublelor legături a fost determinat prin transformarea cadinenului, cu acid perbenzoic, într-un diepoxid şi a acestuia, cu iodură de metilmagneziu, într-un diol diterţiar. Dehidrogenarea acestuia cu seleniu duce la 1,2,6,7-tetrametil-4-izopropilnaftalină:



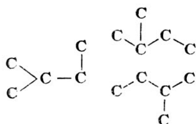
Scheletul cadalinei se mai întîlneşte în sesquiterpenul triciclic, *copaen*, şi în cîţiva alcooli, cum sînt *α-cadinolul* şi *calamendiolul*:

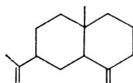


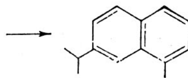
Copaen α-Cadinol Calamendiol

b. Sesquiterpenoide cu schelet de eudalină. Selinenul, $C_{15}H_{24}$, a fost izolat din uleiul fructului de ţelină *(Apium graviolens)*. Prin dehidrogenare cu sulf se obţine un derivat al naftalinei diferit de cel obţinut din cadinen, anume *eudalina* sau 1-metil-7-izopropilnaftalina (Ruzicka, 1922). Eudalina conţine o singură grupă metil; una din grupele metil ale sesquiterpenului iniţial se elimină deci în timpul dehidrogenării. Această grupă nu poate fi decît o

grupă metil angulară, situată în poziția 9 sau 10 a inelului naftalinic. De aici rezultă clar arhitectura scheletului selinenului:



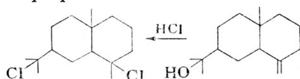


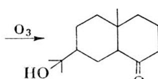


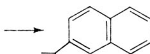
Selinen Eudalină

Pozițiile dublelor legături au fost stabilite prin degradări oxidative și prin înrudirea cu eudesmolul.

Eudesmolul, un alcool cristalizat, a fost izolat întîia oară din uleiul de *Eucalyptus piperita* și a fost găsit apoi și în alte uleiuri de eucalipt. Prin dehidrogenare cu sulf sau cu seleniu, eudesmolul dă eudalină. Tratat cu acid clorhidric, eudesmolul trece într-un diclorhidrat identic cu diclorhidratul obținut prin adiție de HCl la selinen. Prin ozonizare se obține o cetonă, $C_{14}H_{24}O_2$, care întîi redusă cu sodiu și alcool și apoi dehidrogenată trece în β-izopropilnaftalină:

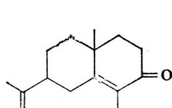




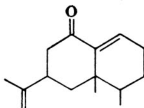


Diclorhidrat de selinen Eudesmol Cetonă β-Izopropilnaftalină

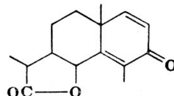
Scheletul eudalinic se mai întîlnește între altele într-o cetonă, *ciperona* (din tubercule de *Cyperus rotundus*), în timp ce *eremofilona*, deși dă eudalină prin reducere și dehidrogenare, se abate de la principiul construcției izoprenice (fără îndoială în urma unei transpoziții moleculare a grupei CH_3 din poziția 9 în poziția 10 a inelului naftalinic).



Ciperonă



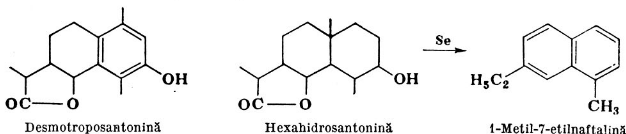
Eremofilonă



Santonină

Santonina, $C_{15}H_{18}O_3$, izolată din frunzele și din semințele necoapte (semințe de limbricariță; *Semen contra*; *Flores cinae*) ale mai multor specii de pelin *(Artemisia cinae, A. maritima)*, crescînd în bazinul Volgii, în Turkestan și în Iran, se utilizează mult în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Structura santoninei, studiată de Cannizzaro (1885) și alții, a fost stabilită de R. D. Haworth (1929). Santonina conține o funcție lactonică și un nucleu chinolic. Prin tratare cu acid clorhidric conc., santonina (levogiră) trece în *desmotroposantonină* (dextrogiră), o lactonă-fenol, izomeră

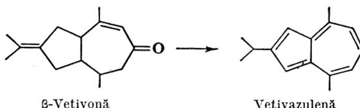
cu santonina (transpoziție chinolică, constînd în migrarea unui metil și aromatizarea unui nucleu; vol. I).



Desmotroposantonină Hexahidrosantonină 1-Metil-7-etilnaftalină

Prin hidrogenare catalitică santonina se transformă în hexahidrosantonină, care dehidrogenată cu seleniu dă 1-metil-7-etilnaftalină (cu decarboxilare). Prepararea unui mare număr de derivați, între altele prin degradare oxidativă cu permanganat, confirmă structura admisă.

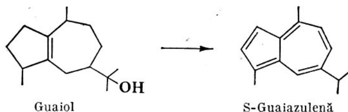
c. Sesquiterpenoide cu scheletul vetivazulenei. Uleiul eteric de vetiver își datorește importanța sa pentru industria parfumeriei celor două cetone sesquiterpenoidice biciclice stereoizomere, numite α- și β-*vetivone*. Scheletul moleculei este reprezentat printr-un inel ciclopentanic condensat cu un inel cicloheptanic, căci prin dehidrogenare cu sulf atît β-vetivona cît și unii derivați ai ei dau 4,8-dimetil-2-izopropilazulenă, $C_{15}H_{18}$, numită *vetivazulenă*:



β-Vetivonă Vetivazulenă

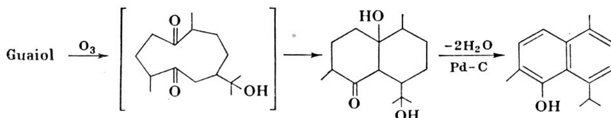
Prin măsurarea refracției moleculare s-a stabilit că β-vetivona conține două duble legături dintre care una este conjugată cu grupa cetonică, căci aceasta se reduce cu sodiu și alcool. Locul celeilalte duble legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă.

d. Sesquiterpenoide cu scheletul S-guaiazulenei. Guaiolul, un alcool cristalizat, $C_{15}H_{26}O$, izolat din uleiul de lemn de guaiac *(Bulnesia sarmienti)*, dă prin dehidrogenare cu sulf, 1,4-dimetil-7-izopropilazulena, $C_{15}H_{18}$, albastră, numită *S-guaiazulena* (litera S indică agentul de dehidrogenare, căci prin dehidrogenare cu seleniu se formează o azulenă izomeră, violetă, *Se-guaiazulena*, ce ia naștere din cauza temperaturii mai ridicate a reacției, prin migrarea metilului din poziția 1 în 2). Formulele S-guaiazulenei și a vetivazulenei reprezintă două din multiplele posibilități de a aranja trei resturi izoprenice în nucleul azulenei. Ambele aceste azulene au fost sintetizate (Plattner, 1939).

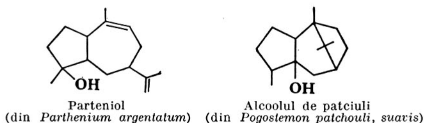


Guaiol S-Guaiazulenă

Din faptul că guaiolul opune mare rezistență hidrogenării catalitice, s-a dedus că dubla legătură este situată între doi atomi de carbon terțiari. Poziția exactă a fost determinată prin ozonizare, eliminare de apă și dehidrogenare, care duce la un naftol:

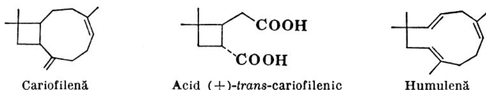


Scheletul S-guaiazulenei se mai întîlnește în alte sesquiterpenoide ca:



Parteniol (din *Parthenium argentatum*) Alcoolul de patciuli (din *Pogostemon patchouli, suavis*)

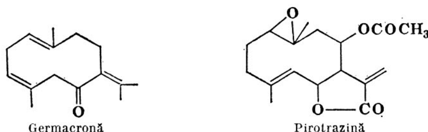
e. Sesquiterpenoide macrociclice. Cariofilena, componenta principală a uleiului de cuișoare *(Eugenia caryophyllata)* și unul din sesquiterpenii $C_{15}H_{24}$ cei mai răspîndiți, conține un curios sistem ciclic compus dintr-un inel de patru atomi condensat cu un inel de nouă atomi de carbon (Šorm, 1950). Prin oxidare se obține *acidul* (+)-*trans-cariofilenic.*



Cariofilenă Acid (+)-*trans*-cariofilenic Humulenă

Humulena, o hidrocarbură ce însoțește cariofilena în uleiul de cuișoare, dar apare și în alte uleiuri eterice, conține un singur inel de 11 atomi de carbon, cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în cariofilenă și în farnesol (Šorm, 1951; Clemo, 1951).

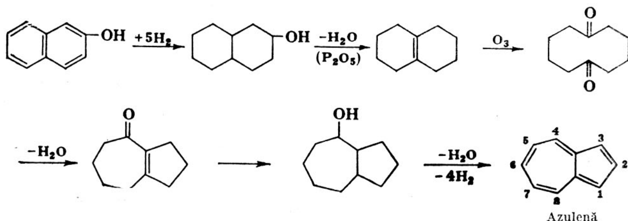
Germacrona, cetona nesaturată izolată din uleiul de *Geranium macrorhizum*, conține un inel de 10 atomi de carbon (Šorm). Același schelet se întîlnește și în *pirotrazină*, o epoxi-lactonă găsită în florile de piretru *(Chrysantenum cinerariaefolium)*.



Germacronă Pirotrazină

Azulene. S-a observat de mult că fracțiunile superioare ale anumitor uleiuri eterice, supuse unei încălziri în condiții oxidante (de ex. distilate la presiune normală, în aer), conțin hidrocarburi colorate albastru pînă la violet. S-a dovedit că acestea provin, prin dehidrogenare, din unele sesquiterpenoide (cum sînt vetivona și guaiolul, v. mai sus). Hidrocarburile intens colorate, astfel formate, derivă de la un sistem biciclic, $C_{10}H_8$, izomer cu naftalina, numit *azulenă* (P. A. Plattner și A. St. Pfau, 1936).

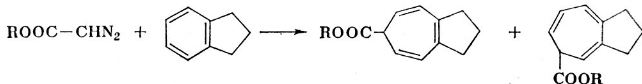
Azulena conține un inel ciclopentanic condensat cu un inel cicloheptanic și cinci duble legături; numele sistematic este deci biciclo[5.3.0]decapentaena (v. vol. I). Au fost elaborate numeroase metode pentru sinteza azulenei și a derivaților ei. Aproape toate comportă în faza finală o dehidrogenare energică, de obicei cu paladiu depus pe cărbune. Pornindu-se de la 1,6-ciclodecandiona (preparată după W. Hückel, 1929) se obține azulenă în modul următor:



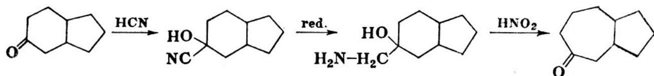
Azulenă

Se formează cantități mici de azulenă, alături de multă naftalină, din ciclodecan prin dehidrogenare peste Pd-C la 300° (V. Prelog, 1953).

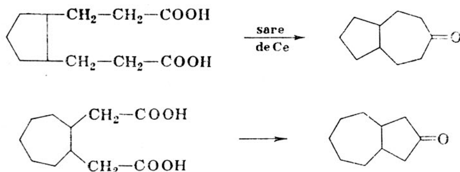
Scheletul azulenic poate fi sintetizat prin reacții de lărgiri de inele, de exemplu prin condensarea indanului cu ester diazoacetic:



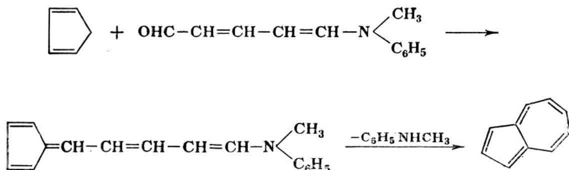
sau prin transpoziție Demianov (vol. I) (Plattner, 1947):



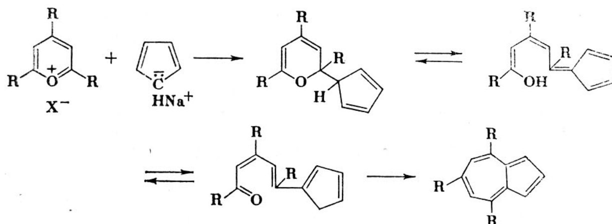
Alte metode se bazează pe reacții de ciclizare (vol. I) ale acizilor dicarboxilici, atît din seria ciclopentanului cît și din seria cicloheptanului:



O interesantă sinteză a azulenei a fost realizată prin condensarea ciclopentadienei cu baza Schiff obținută din clorura de 2,4-dinitrofenil-N-piridiniu și metilanilină (p. 692). Se formează întîi o fulvenă care, încălzită la 200—300°, cel mai bine în dizolvanți organici, trece în azulenă (K. Hafner, 1957):



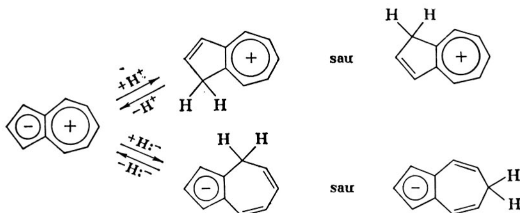
O sinteză a nucleului azulenic substituit cu grupe alchil în inelul cicloheptanic se bazează pe condensarea sărurilor de piriliu cu ciclopentadienil-sodiu (K. Hafner, 1958) ($R = CH_3$):



Azulena (v. și vol. I) cristalizează în foițe albastre-violete, cu p.t. 98° și miros amintind pe al naftalinei. Spectrul de absorbție al azulenei prezintă trei benzi mai importante, cu λ_{max} circa 700 mμ, 360 mμ și 290 mμ (ε_{max} 300, 4000 resp. 47 000); cea dintîi dintre ele determină culoarea în vizibil.

Comportarea chimică indică un caracter intermediar între cel nesaturat polienic şi cel aromatic. Mulţi reactanţi electrofili puternici distrug azulena. În condiţii blînde a fost însă posibil să se obţină produşi de substituţie aromatici, de ex., un clor-, brom-, nitro- şi un acetil-derivat, rezultat dintr-o reacţie de tip Friedel-Crafts. Cu reactanţi electrofili substituenţii intră în poziţia 1. Se obţin şi dibrom-derivaţi, cu cei doi atomi de brom în poziţiile 1,3.

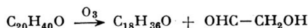
Azulenele au un caracter amfoter; ele se dizolvă în acizii sulfuric, fosforic şi percloric concentraţi şi se precipită neschimbate la diluare cu apă (azulena nesubstituită suferă însă, curînd după ce vine în contact cu acizii, o transformare chimică). Soluţiile acestea conţin un cation. Cu hidruri metalice se obţine un anion:



5. DITERPENOIDE. TRITERPENOIDE

Diterpenii propriu-zişi, $C_{20}H_{32}$, sînt uleiuri vîscoase, care fierb peste 300° şi se obţin din materialele vegetale prin extracţie cu dizolvanţi. Se cunosc mulţi diterpeni mono-, bi- şi triciclici, precum şi alcooli, fenoli şi oxizi cu schelet diterpenoidic; prezintă interes deosebit unii derivaţi cu schelet diterpenoidic, ca fitolul şi acizii din răşinile de conifere.

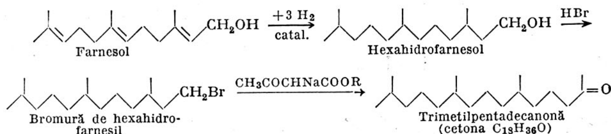
Fitolul este o componentă a clorofilei (v. acolo) (R. Willstaetter) şi, în consecinţă, apare în mari cantităţi în natură. Fitolul se prezintă ca un ulei vîscos, slab dextrogir, distilabil în vid înaintat, cu proprietăţile unui alcool nesaturat. Din formula moleculară $C_{20}H_{40}O$, rezultă că fitolul posedă doi atomi de hidrogen mai puţin decît un alcool saturat avînd acelaşi număr de atomi de carbon; molecula sa conţine deci o dublă legătură. Prin oxidare cu ozon, fitolul se rupe în aldehidă glicolică şi o cetonă saturată:



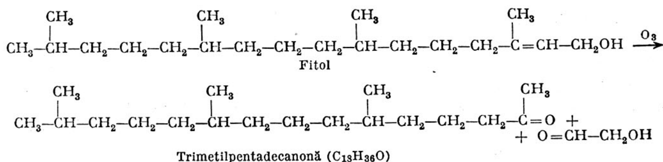
$$C_{20}H_{40}O \xrightarrow{O_3} C_{18}H_{36}O + OHC-CH_2OH$$

Admiţînd că fitolul rezultă din împreunarea a patru resturi de izopren, cetona $C_{18}H_{36}O$ ar trebui să fie hexahidrofarnesil-acetonă (trimetilpentadeca-

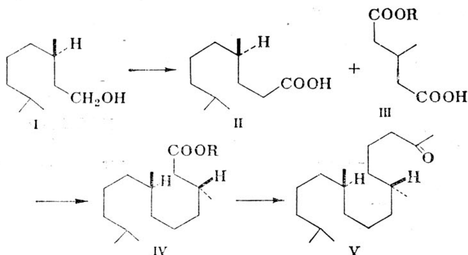
nonă). Această presupunere a fost verificată prin sinteza cetonei $C_{18}H_{36}O$ pornind de la farnesol (F. G. Fischer, 1928):



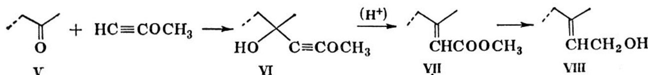
Rezultă de aici că fitolul are structura de mai jos, iar ozonoliza decurge în modul următor:



Fitolul conține doi atomi de carbon asimetrici și poate deci apărea sub forma mai multor izomeri optici. Următoarea sinteză (Weedon, 1959) a condus la izomerul optic activ natural, permițînd totodată stabilirea configurației absolute a atomilor de carbon asimetrici. D(+)-Dihidrocitronelolul (I) a fost transformat în compusul bromurat corespunzător, în nitril și acesta în acidul II. Acest acid a fost condensat, prin sinteză anodică (vol. I), cu D(—)-semiesterul acidului metilglutaric (III), ceea ce a dus la esterul IV. Acidul corespunzător, supus unei noi sinteze anodice cu acid levulic, a condus la cetona V.

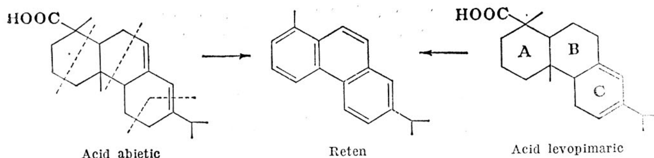


Comparaţia rotaţiei optice a cetonei V cu cetona obţinută din fitol a arătat că cei doi atomi de carbon asimetrici din acest produs natural au configuraţia D (sau *R*; v. vol. I). Sinteza a fost completată prin condensarea cetonei V cu metoxiacetilenă şi transpoziţia etinilcarbinolului VI cu acizi, ducînd la doi esteri (VII) izomeri geometrici. Izomerul *trans*-VII, redus cu $LiAlH_4$, dă fitolul natural (VIII).



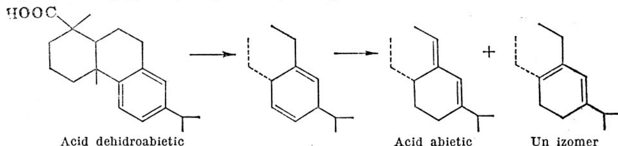
Acizii din răşinile de conifere. Porţiunea nevolatilă a oleorezinelor de conifere, în special a celor obţinute din diferite specii de pin *(Pinus pinaster; Pinus maritima)*, este compusă, în cea mai mare parte, din acizi carboxilici $C_{20}H_{30}O_2$. Cel mai cunoscut dintre aceştia, *acidul abietic*, se obţine din răşina numită *colofoniu* sau *sacîz*, ce rămîne după distilarea terebentinei din oleorezina iniţială (p. 812). Acidul abietic este un produs artificial ce ia naştere sub influenţa căldurii (sau a acizilor) din *acidul levopimaric*, una din componentele primare ale oleorezinei. Acidul abietic obţinut din colofoniu este amorf; el poate fi obţinut cristalizat, direct din oleorezină, prin izomerizarea acidului levopimaric conţinut în aceasta, la fierbere cu acid acetic. *Acidul dextropimaric*, o altă componentă primară a oleorezinei, nu este un enantiomer al acidului levopimaric (cum s-a crezut), ci un izomer de structură.

Acidul abietic are un schelet fenantrenic, după cum rezultă din dehidrogenarea cu sulf (Vesterberg, 1903) sau cu paladiu depus pe cărbune, care duce a o hidrocarbură aromatică, 1-metil-7-izopropilfenantrenul *(retenul)*, $C_{18}H_{18}$. În această reacţie se elimină deci, în afară de grupa carboxil, şi un metil care nu poate fi decît un metil angular. Din aceste fapte şi ţinînd seamă de principiul construcţiei izoprenice se deduce scheletul moleculei. Locul celor două duble legături, aşa cum este indicat în formula de mai jos, a fost stabilit exact prin degradări oxidative sistematice (Ruzicka, 1942).



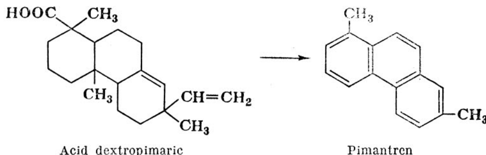
Acid abietic Reten Acid levopimaric

Acidul abietic a fost sintetizat din acid dehidroabietic prin hidrogenare (cu Li în etilamină și pentanol) și izomerizarea termică a dublelor legături în poziție conjugată (Burgstahler, 1961):



Acidul levopimaric diferă de acidul abietic prin poziția dublelor legături, situate ambele in inelul C (Ruzicka, 1940). Această poziție se recunoaște, între altele, prin formarea ușoară a unui aduct cu anhidridă maleică (același care ia naștere încet din acidul abietic, în urma deplasării dublelor legături).

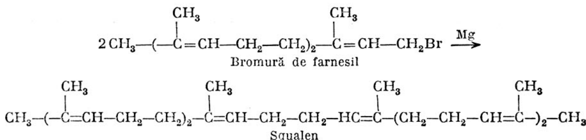
Acidul dextropimaric conține o grupă vinil a cărei poziție a fost stabilită prin degradare oxidativă (Ruzicka, 1947). Acidul dextropimaric nu se izomerizează la încălzire sau tratare cu acizi și dă prin dehidrogenare cu sulf 1,7-dimetilfenantren *(pimantren)*. În această reacție se elimină, în afară de grupele carboxil și metil, și grupa vinil.



Rășina de conifere (colofoniul sau sacîzul) se utilizează pe scară mare la fabricarea de lacuri și vernisuri, de rășini sintetice (rășini mixte de fenol + colofoniu și formaldehidă; albertoli) și la încleierea hîrtiei.

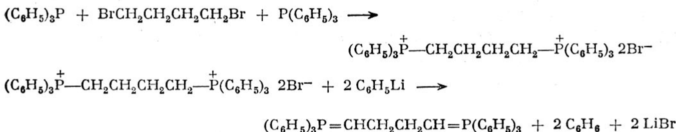
Triterpenoide. *Squalenul*, o hidrocarbură $C_{30}H_{50}$ (lichid vîscos, p.f. 254/5 mm) a fost izolat întîi din uleiul de ficat de rechin (Tsujimoto, 1916), dar s-a dovedit mai tîrziu de răspîndire universală, fiind un intermediar al biosintezei sterolilor în toate organismele vii (v. „Biosinteza izoprenoidelor“).

O primă indicație despre structura squalenului a fost obținută printr-o sinteză pornind de la bromura de farnesil, care dă printr-o reacție Wurtz un amestec de stereoizomeri semănînd cu squalenul (P. Karrer, 1931):



Structura squalenului a fost definitiv stabilită în urma descoperirii că această hidrocarbură dă un aduct de inserţie (clatrat) cu tioureea (care serveşte şi la purificarea sa) (v. vol. I). Analiza cristalografică cu raze X a acestui aduct a arătat că toate dublele legături au configuraţie *trans* (Nicolaides, 1954). Sinteza Wurtz din bromură de farnesil sintetică *trans* pură a fost apoi repetată cu litiu ca metal (Isler, 1956), confirmînd structura stabilită. Din formula de mai sus se vede că molecula squalenului este compusă din două jumătăţi identice, construite fiecare conform regulei izoprenice, din resturi de izopren legate „cap la coadă", dar împreunate „coadă la coadă" la mijlocul moleculei. Acest principiu constructiv se regăseşte la toate celelalte triterpenoide, la carotinoide şi la steroide, după cum se va vedea mai departe.

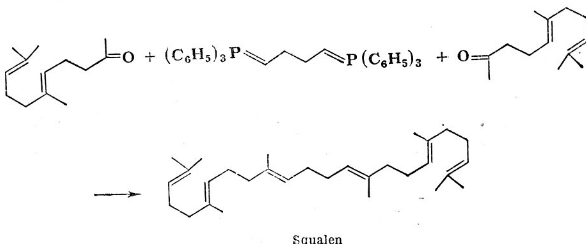
Squalenul a mai fost sintetizat prin următoarea aplicaţie a metodei fosforilidelor a lui Wittig (vol. I) (simultan în trei laboratoare: Tripett; Dicker şi Whiting şi Mondon, 1956). Se porneşte de la o diilidă, obţinută din 1,4-dibrombutan şi trifenilfosfină, prin tratare ulterioară cu fenil-litiu (sau cu etoxid de sodiu, funcţionînd de asemenea ca o bază):



$$(C_6H_5)_3P + BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br + P(C_6H_5)_3 \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}CH_2CH_2CH_2CH_2{-}\overset{+}{P}(C_6H_5)_3\ 2Br^-$$

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}CH_2CH_2CH_2CH_2{-}\overset{+}{P}(C_6H_5)_3\ 2Br^- + 2\,C_6H_5Li \longrightarrow (C_6H_5)_3P{=}CHCH_2CH_2CH{=}P(C_6H_5)_3 + 2\,C_6H_6 + 2\,LiBr$$

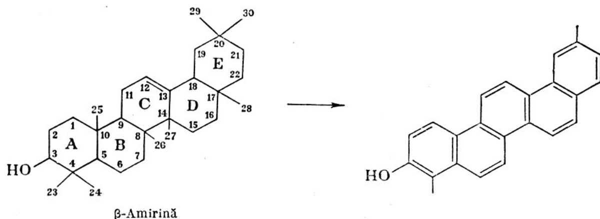
Diilida astfel obţinută se combină cu geranilacetonă dînd squalen:



Squalen

Triterpenoide ciclice. Datorită lucrărilor lui Ruzicka şi ale elevilor săi (după 1930), se disting două grupe de produşi naturali cu schelet C_{30}: *triterpenoidele pentaciclice*, mult răspîndite în natură şi *triterpenoidele tetraciclice*, mai slab reprezentate dar importante prin înrudirea lor cu steroidele şi de aceea tratate împreună cu această clasă de produşi naturali (reprezentant principal lanosterolul; v. acolo).

Triterpenoidele pentaciclice se divid în mai multe subgrupe, deosebite numai prin scheletul hidrocarbonat al inelului E. Ca exemplu vom menţiona subgrupa β-*amirinei*, $C_{30}H_{50}O$, o componentă a răşinii de manila-elemi şi a altor răşini.



β-Amirină

Ca şi în alte clase de terpenoide, metoda dehidrogenării cu seleniu este de mare folos pentru stabilirea formei scheletului. Aplicată β-amirinei, metoda aceasta duce la un derivat al picenului, în care se conservă pe lîngă două catene laterale metil şi grupa HO din poziţia 3 a substanţei primitive (grupă nelipsită în toate triterpenoidele din această clasă).

Se cunosc nu mai puţin decît 21 de compuşi apărînd în natură şi care au fost obţinuţi din β-amirină prin diferite transformări chimice. Printre aceştia se numără următorii (cifrele indică poziţiile substituenţilor):

Maniladiol:	$C_{30}H_{50}O_2$; *epi* OH 16
Eritrodiol:	$C_{30}H_{50}O_2$; OH 28
Genină A:	$C_{30}H_{50}O_3$; OH 16, 28
Acid oleanolic:	$C_{30}H_{48}O_3$; COOH 17
Hederagenină:	$C_{30}H_{48}O_4$; OH 24, COOH 17
Acid gliciretic:	$C_{30}H_{46}O_4$; O 11, COOH 20

Inelele A, B şi C în triterpenoidele pentaciclice şi substituenţii acestor inele au o configuraţie sterică identică aceleia din triterpenoidele tetraciclice şi din steroide. Aceasta pledează pentru o biogeneză comună a tuturor acestor produşi naturali (v. „Biosinteza izoprenoidelor").

Chinone, cromanoli şi cromenoli cu catene izoprenoide. O grupă de produşi naturali compuşi dintr-o catenă izoprenoidă aciclică, saturată sau nesaturată, legată de unul din inelele numite în titlul de mai sus, sînt remarcabile prin marea lor activitate biologică.

Vitamina K_1 (filochinona) a fost descoperită de Dam (1929) în plante verzi. Se găseşte în cantităţi relativ mari în alfalfa. Structura a fost stabilită prin degradare oxidativă şi prin sinteză. Prima duce la acidul 2-metil-α-naftochinon-3-acetic şi la cetona $C_{18}H_{36}O$ (trimetilpentadecanona), identică celei obţinute din fitol (Doisy). Sinteza a fost realizată prin condensarea

2-metil-naftohidrochinonei cu fitol în prezență de acid oxalic sau de eterat de fluorură de bor (Isler, 1939):

CH_3 HO OH + HOH_2C → Fitol

CH_3 HO OH $\xrightarrow{Ag_2O}$

CH_3 O O Filochinonă

Filochinona este un ulei galben, foarte sensibil față de lumină și alcalii. Lipsa de vitamină K provoacă tulburări în coagularea sîngelui. În organismul mamiferelor vitamina K este produsă de flora intestinală.

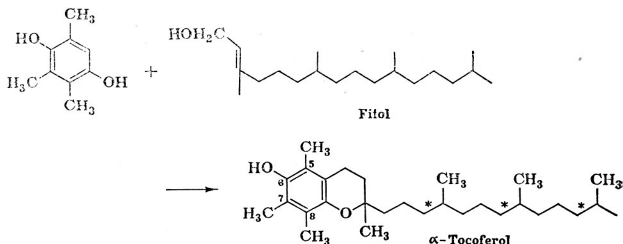
Termenul vitamină K este un nume colectiv. *Vitaminele* K_2 produse de bacterii au catene laterale mai lungi și mai nesaturate decît a filochinonei. Vitaminele K_2 se numesc și *menachinone*-4, -6, -7, sau -9, după numărul resturilor de izopren din catena laterală (Isler).

CH_3 O O $[\ ]_n$ n=4,6,7,9

Vitamine K_2 (menachinone-n)

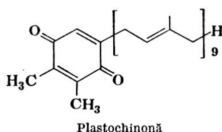
Vitamina E (tocoferolul) a fost descoperită de Evans (1922) în uleiul de embrion de grîu și, mai tîrziu, în alte materiale vegetale. Lipsa de vitamină E produce o degenerare a mușchilor. Vitamina E este indispensabilă bunei funcționări a organelor genitale. Ea intervine în procesele de oxidare celulară, în metabolismul creatininei din mușchi și în metabolismul hidraților de carbon favorizînd depunerea glicogenului în țesuturi. Termenul vitamină E este de asemenea un nume colectiv care cuprinde opt compuși diferiți, toți posedînd un inel de croman (p. 667) metilat și hidroxilat. Patru din ei, numiți *tocoferoli*, au o catenă laterală saturată derivînd de la fitol, iar ceilalți patru, numiți *tocotrienoli*, au o catenă cu același schelet, dar cu trei duble legături. Vitaminele E sînt lichide incolore, vîscoase, formează însă derivați (esteri, uretani) cristalizați.

Structura α-tocoferolului a fost stabilită în 1938 (Fernholz) şi curînd după aceea a fost realizată sinteza sa (Karrer). O altă sinteză a fost realizată prin condensarea trimetil-hidrochinonei cu fitol, în prezenţă de acizi (Isler):

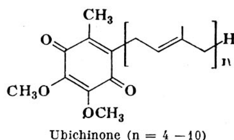


În β-tocoferol lipseşte metilul de la C^7, în γ-tocoferol cel de la C^5, iar din δ-tocoferol lipsesc doi metili, de la C^7 şi C^5. Cei patru tocotrienoli, α, β, γ şi δ, seamănă cu tocoferolii în ce priveşte numărul şi poziţiile metililor din ciclul cromanic, dar posedă trei duble legături în catena laterală, în poziţiile marcate în formula de mai sus cu o steluţă.

Din cloroplaste, organele microscopice conţinînd clorofilă ale frunzelor verzi, a fost izolată o benzochinonă izoprenoidă, *plastochinona* (Kofler, 1946), care joacă un rol esenţial în fotosinteză. *Ubichinonele*, descoperite simultan de Morton şi Green (1958), sînt substanţe de răspîndire universală, localizate în mitochondrii, organe minuscule, bogate în enzime, aparînd în toate celulele vii. Ubichinonele au funcţiune de coenzime transmiţătoare de electroni (de unde şi numele lor vechi de coenzimă Q). Ele intervin, ca şi menachinonele, în procesul oxido-reducerii citocromului *c* (p. 774), precum şi în sinteza acidului adenosin-trifosforic din acid adenosin-difosforic şi fosfat anorganic.

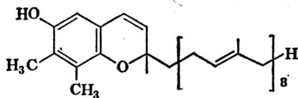


Plastochinonă

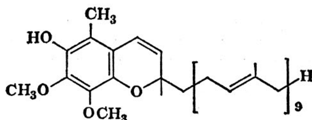


Ubichinone (n = 4 — 10)

Doi cromenoli izomeri cu aceşti compuşi au fost izolaţi, unul din tutun, altul din rinichiul uman (Isler, 1961):

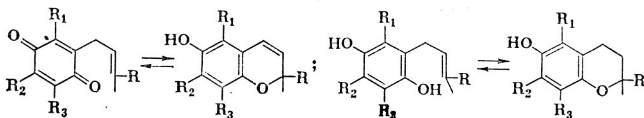


Cromenol izomer cu plastochinona

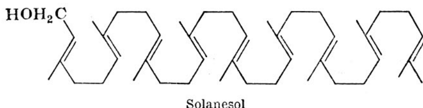


Cromenol izomer cu ubichinona-10

Deşi activităţile acestor compuşi şi fenomenele biologice la care ei participă sînt foarte diferite, există o relaţie structurală între ele: vitaminele K, ubichinonele şi plastochinona nu sînt simple chinone, iar vitaminele E simpli cromanoli, căci fiecare din aceste grupe poate exista în natură într-o formă deschisă şi una ciclizată:



Avînd în vedere marea lor importanţă biologică, au fost realizate sintezele mai tuturor acestor compuşi, prin extinderea metodei expusă mai sus. Pornindu-se de la *solanesol*, un alcool terpenoidic cu 45 atomi de carbon, izolat din tutun:



Solanesol

au fost sintetizate menachinona-9, ubichinona-9, plastochinona şi tocochinona-9.

II. CAROTINOIDE

Carotinoidele sînt pigmenţi galbeni, portocalii sau roşii, de răspîndire universală atît în regnul vegetal cît şi în cel animal. Organismul animal nu are facultatea de a sintetiza carotinoide; toate carotinoidele găsite în animale sînt de origine vegetală şi sînt introduse în organism odată cu hrana. Funcţiunea fiziologică a carotinoidelor în plante nu este încă binecunoscută; în organismul animal carotinoidele joacă un rol esenţial prin relaţiile lor cu vitamina A şi cu substanţele din retină, importante pentru vedere.

Carotina din morcov *(Daucus carota)* a fost izolată, în stare cristalizată, de Wackenroder (1831), iar Berzelius a studiat colorantul galben din frunzele tomnatice (1837). În lucrările sale fundamentale despre clorofilă (v. acolo), Willstaetter (1907) a observat că acest colorant este întotdeauna însoţit de o hidrocarbură, *carotina*, $C_{40}H_{56}$, şi de un diol înrudit cu aceasta, *xantofila*, $C_{40}H_{56}O_2$. În urma descoperirii înrudirii dintre carotinoide şi vitamina A (1928), studiul carotinoidelor a fost reluat în special de P. Karrer, R. Kuhn şi L. Zechmeister (după 1930), conducînd la izolarea şi stabilirea structurii şi la sintezele principalelor carotinoide.

În materialele naturale în care se găsesc, carotinoidele apar în concentraţii mici (mai puţin de 0,1% în morcov). Ele se autoxidează uşor. De obicei, materialele naturale conţin mai multe carotinoide cu proprietăţi mult asemănătoare. Separarea lor relativ grea reuşeşte în cele mai multe cazuri prin metoda cromatografică.

Pentru decelarea carotinoidelor sînt de folos reacţiile de culoare (albastru-închis sau albastru-violet) pe care le dau cu acizi tari, ca acidul sulfuric conc., acidul clorhidric şi acidul percloric, precum şi cu triclorurile de arsen şi de antimoniu (reacţia Carr-Price, 1926). Reacţiile acestea sînt nespecifice, fiind întîlnite şi la alte poliene. Spectrele de absorbţie sînt de mare folos pentru caracterizarea carotinoidelor.

Pînă în prezent au fost izolate circa 70 de carotinoide şi a fost determinată structura a circa 50 dintre ele. Majoritatea au molecule compuse din 40 atomi de carbon şi numai cîteva au molecule mai mici. Acestea sînt probabil produşi de degradare oxidativă ai carotinoidelor propriu-zise (v. bixina, mai departe).

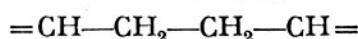
Carotinoidele se împart în *hidrocarburi carotinoidice*, $C_{40}H_{56}$, şi în *derivaţi oxigenaţi* ai acestora (alcooli, epoxizi, oxizi furanoidici şi cetone); o a treia grupă cuprinde cîţiva acizi carboxilici, conţinînd în moleculă mai puţin decît 40 atomi de carbon. Carotina şi xantofila, izolate de Willstaetter şi considerate ca substanţe pure, sînt, după cum au dovedit lucrările ulterioare, amestecuri de mai multe substanţe izomere, mult asemănătoare. Numele de *xantofile* (introdus de Berzelius) a fost păstrat pentru a desemna grupa alcoolilor cu schelet carotinoidic.

De obicei, xantofilele se găsesc, în plante, esterificate cu acizi graşi superiori. De aceea, după extragerea materialului natural uscat, într-o atmosferă de gaz inert (H_2, N_2) cu dizolvanţi (benzen, eter de petrol, eter, metanol, etanol etc.) şi îndepărtarea dizolvantului, reziduul este supus unei hidrolize cu KOH metanolic. O primă separare a carotinoidelor brute, astfel obţinute, se realizează apoi prin repartiţie între doi dizolvanţi nemiscibili, de ex. eter de petrol şi metanol. Unele carotinoide rămîn dizolvate în dizolvantul nepolar (*carotinoide epifazice*, printre care se numără toate hidrocarburile), iar altele trec în dizolvantul polar (*carotinoide hipofazice*: xantofilele cu doi hidroxili, epoxizii). Carotinoidele cu un singur hidroxil se repartizează aproximativ uniform între ambele faze. Purificarea fină se efectuează prin cromatografie pe oxid de aluminiu, oxid de calciu etc.

Hidrocarburi carotinoidice. *Licopina*, $C_{40}H_{56}$, cristale de culoare roşie închis-violetă (prin pulverizare roşie închis-brună), cu p. t. 175°, solubile în benzen şi sulfură de carbon, aproape insolubile în etanol, este colorantul din pătlăgelele roşii *(Solanum lycopersicum)*, dar a mai fost identificată în peste 70 de specii vegetale, mai ales în fructe, precum şi în unele materiale animale (unt, ser sanguin şi ficat omenesc).

Culoarea închisă a licopinei se datoreşte numărului mare de duble legături conjugate. La hidrogenarea catalitică se absorb 13 moli de hidrogen şi se obţine *perhidrolicopina*, $C_{40}H_{82}$. De aici rezultă că licopina este o hidrocarbură aciclică cu 13 duble legături.

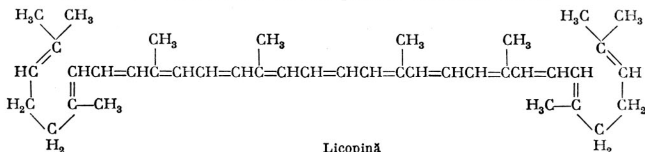
Prin degradare cu ozon se obţine acetonă, cu un randament care indică prezenţa a două grupe marginale $(CH_3)_2C=$. De asemenea se obţine acid succinic; de aici rezultă prezenţa grupei:



$$=CH-CH_2-CH_2-CH=$$

Prin oxidare cu permanganat şi cu acid cromic s-a obţinut acid acetic într-o proporţie care corespunde la 6 catene laterale metil. În sfîrşit s-a sintetizat perhidrolicopina din dihidrofitol prin transformare cu PBr_5 în compusul bromurat respectiv şi sinteză Wurtz.

Molecula licopinei se compune din două jumătăţi identice, simetrice. Fiecare jumătate este compusă din patru resturi izoprenice, legate cap la coadă; la mijlocul moleculei se inversează deci modul de legare a resturilor izoprenice. Acest principiu constructiv se întîlneşte în toate carotinoidele şi sugerează ipoteza că planta construieşte moleculele carotinoidelor prin îmbinarea a două molecule ale unei diterpenoide (Karrer, 1931):



Licopină

Prin oxidarea licopinei cu acid cromic se obţine metilheptenonă (cunoscută ca produs de oxidare a terpenoidelor aciclice; v. p. 790) şi o aldehidă polienică, *licopinalul*, a cărei oxidare, în continuare, duce la *bixin-dialdehidă*. Compusul acesta a fost transformat (prin deshidratarea dioximei, cu anhidridă acetică, şi hidroliza dinitrilului obţinut, v. vol. I) în acidul respectiv, *norbixina*, o carotinoidă naturală, cunoscută (R. Kuhn, 1932):

Licopină

$\downarrow CrO_3$

O OHC

Metilheptenonă Licopinal

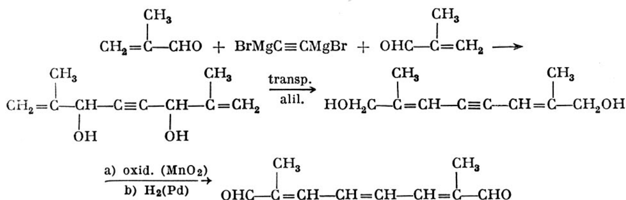
$\downarrow CrO_3$

OHC CHO O

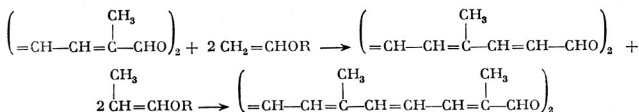
Bixin-dialdehidă Metilheptenonă

Prin acţiunea N-bromsuccinimidei asupra licopinei se formează probabil un dibrom-derivat (neizolabil) la cîte una din grupele CH_2 de la fiecare margine; acesta elimină spontan 2HBr, obţinîndu-se *dehidrolicopina*, o polienă cu 15 duble legături conjugate.

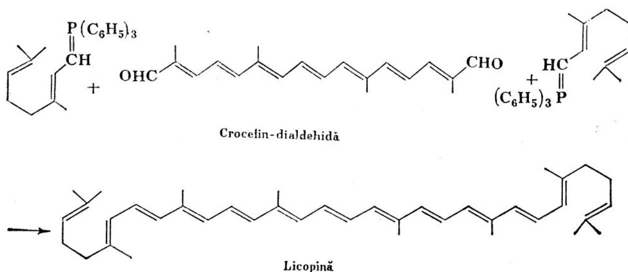
Sinteze. Vom menționa aici o sinteză (Isler, 1956), bazată pe metoda fosfor-ilidelor a lui Wittig. Se pornește de la o dialdehidă C_{10}, obținută pe calea următoare:



Prin condensarea acetalului acestei aldehide cu eter vinilic (în prezență de BF_3) și apoi cu eter propenilic se lungește catena la ambele margini, obținîndu-se crocetin-dialdehida (C_{20}) ($R = C_2H_5$):



Această dialdehidă se condensează apoi cu geraniliden-trifenilfosfor-ilidă, obținîndu-se licopină:



β-*Carotina*, $C_{40}H_{56}$, cristalizează din benzen-metanol în prisme hexagonale de culoare violetă închis, iar din eter de petrol în plăci rombice de culoare roșie închis, cu p.t. 183°. β-Carotina este extraordinar de răspîndită în natură, fiind conținută în toate părțile verzi ale plantelor, ca un însoțitor permanent al clorofilei (alături de luteină, de epoxid de luteină și uneori de α-carotină).

Prin hidrogenare catalitică s-a stabilit că molecula β-carotinei conține 11 duble legături (Zechmeister, 1928). *Perhidrocarotina* obținută are formula $C_{40}H_{78}$ și deci în moleculă există două cicluri. Prin oxidarea β-carotinei cu ozon și cu permanganat se formează *acidul geronic*, *acidul α,α-dimetilglutaric*, *acidul α,α-dimetilsuccinic* și *acidul dimetilmalonic*, adică aceiași produși care se formează în condiții similare din β-iononă (v. acolo) (Karrer, 1929):

Acid geronic — Acid α,α-dimetilglutaric — Acid α,α-dimetilsuccinic — Acid dimetilmalonic

La oxidarea cu permanganat se formează patru molecule de acid acetic, de unde rezultă prezența a patru grupe laterale metil. S-a tras de aici concluzia că molecula β-carotinei conține două inele β-iononice marginale, unite printr-o catenă compusă din patru resturi izoprenice (Karrer, 1931):

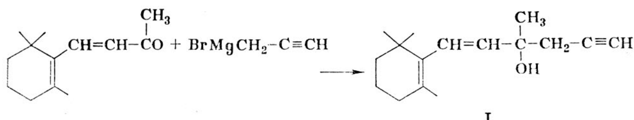
β-Carotină

Prin oxidarea β-carotinei cu acid cromic, în condiții blînde, se formează întîi un diol, *hidroxi-β-carotina*, care oxidat cu tetraacetat de plumb duce la *semi-β-carotinonă*, în care unul din inelele β-iononice este deschis. Prin repetarea acestor operații se obține *β-carotinona*.

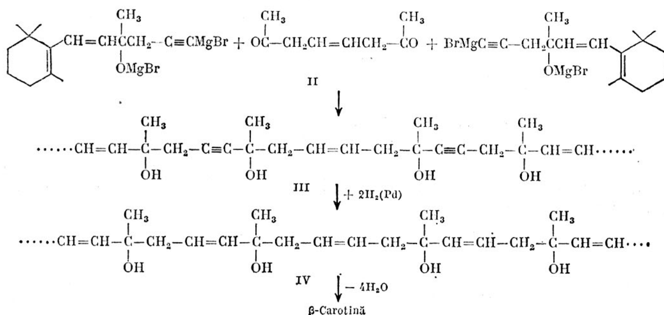
Hidroxi-β-carotină — Semi-β-carotinonă

β-Carotinonă

Sinteze ale β-carotinei. Pornind de la β-iononă şi magnezianul bromurii de propargil se obţine un carbinol acetilenic (I):

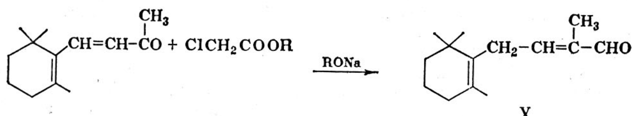


Compusul magnezian preparat din I şi C_2H_5MgBr, condensat cu dicetona nesaturată II, duce la un tetrol (III), care hidrogenat parţial la triplele legături se transformă în tetrolul IV. Acesta trece prin eliminare de apă în β-carotină, identică cu produsul natural (Karrer, 1949):

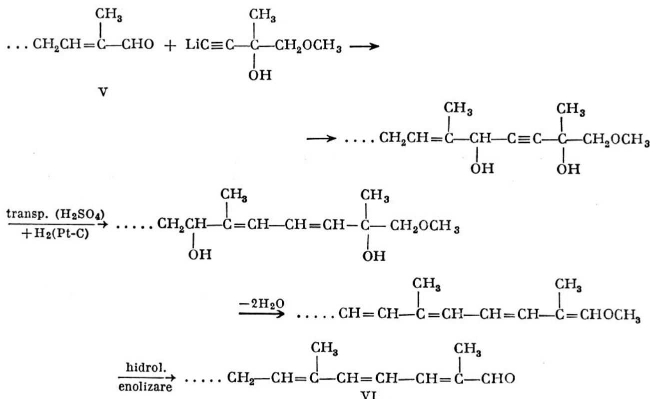


O sinteză mult asemănătoare a fost publicată simultan de Inhoffen (1950).

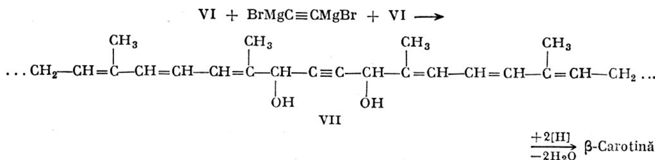
O altă sinteză porneşte de la o aldehidă C_{14} (V), obţinută de Ishikawa şi Matsuura (1937) din β-iononă şi cloracetat de etil (prin sinteză Darzens). În această reacţie se produce o deplasare a dublei legături:



Aldehida C_{14} (V) a fost folosită în mai multe sinteze totale de carotinoide. Ea a fost transformată în β-carotină, conform următoarei scheme (Inhoffen, 1949):



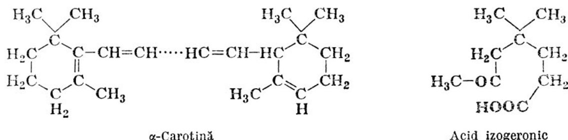
Aldehida VI se condensează cu compusul magnezian al acetilenei, obţinîndu-se un intermediar (VII), care hidrogenat parţial la tripla legătură şi deshidratat dă β-carotină:



α-Carotina, $C_{40}H_{56}$, formează cristale violete cu p. t. 187°, [α] +315° (în lumină de cadmiu); a fost descoperită (simultan de R. Kuhn şi P. Karrer; 1931) la cromatografierea carotinei brute. α-Carotina este aproape tot atît de răspîndită în materialele animale şi vegetale ca β-carotina, dar se găseşte întotdeauna în proporţie mai mică decît aceasta (urme, pînă la 25%, faţă de β-carotină).

Structura α-carotinei (Karrer, 1931) se bazează pe următoarele fapte experimentale: prin hidrogenare catalitică se constată prezenţa a 11 duble legături. Banda principală a spectrului de absorbţie în ultraviolet este deplasată cu 12 mμ spre lungimi de undă mai mici, în raport cu a β-carotinei;

prin urmare, dublele legături nu sînt toate conjugate. Compusul este optic activ și posedă deci un atom de carbon asimetric, spre deosebire de β-carotină. Prin ozonizare se obține, alături de acid geronic, și *acid izogeronic.* Urmează de aici că α-carotina se deosebește de β-carotină prin aceea că unul din inele este α-iononic:

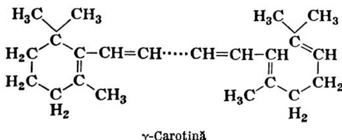


α-Carotină   Acid izogeronic

α-Carotina se transformă în β-carotină, prin încălzire cu etoxid de sodiu la 100—110°. O sinteză a α-carotinei racemice a fost realizată printr-o variantă a primei sinteze a β-carotinei descrise mai sus (Karrer, 1950).

γ-Carotina, $C_{40}H_{56}$, cristale roșii cu luciu superficial albastru, p. t. 178°, a fost descoperită la cromatografierea carotinei brute (0,1% față de β-carotină, în morcov). Se găsește relativ rar în natură.

Molecula γ-carotinei are în una din jumătățile ei o structură identică cu a β-carotinei, iar în cealaltă, cu a licopinei:



γ-Carotină

Xantofile. Compușii oxigenați din clasa carotinoidelor au același schelet ca hidrocarburile carotinoidice descrise mai sus. Pe acest schelet sînt fixate grupe hidroxil, grupe carbonil sau grupe oxidice, după cum se arată pentru cîțiva reprezentanți mai importanți ai clasei în tabela 33.

Luteina (xantofila), $C_{40}H_{56}O_2$, formează cristale galbene în transparență, cu luciu superficial violet metalic, p. t. 193°, puternic dextrogire. După β-carotină, luteina este cea mai răspîndită carotinoidă din natură. Ea însoțește carotina și clorofila în toate plantele verzi. De asemenea, luteina apare în numeroase flori galbene și roșii, de multe ori ca ester (cum este, de ex., dipalmitatul de luteină, *heleniena*, din *Helenium autumnale* și din multe alte flori). Se găsește de asemenea în multe țesuturi animale, în concentrație mai mare în gălbenușul de ou, în ovare și în penele de canar.

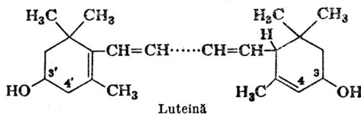
Structura luteinei (Karrer, 1930—1933) se bazează pe următoarele fapte experimentale: hidrogenarea catalitică arată prezența a 11 duble legături. Spectrul de absorbție este identic cu al α-carotinei, prin urmare și sistemul polienic cromofor este același (atomii de oxigen sînt deci fără influență).

Tabela 33

Carotinoide conținînd oxigen

Carotinoide	Formulă	Grupe funcționale
Schelet de licopină:		
Licoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Licofilă	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3′
Schelet de γ-carotină:		
Rubixantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Schelet de β-carotină:		
Criptoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Zeaxantină	$C_{40}H_{56}O_2$	2HO în 3 și 3′
Anteraxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monoepoxid al zeaxantinei
Violaxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	diepoxid al zeaxantinei
Auroxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	dioxid furanoidic al zeaxantinei
Rodoxantină	$C_{40}H_{50}O_2$	2 CO în 3 și 3′
Astacină	$C_{40}H_{48}O_4$	4 CO în 3, 4, 3′, 4′
Astaxantină	$C_{40}H_{52}O_4$	2 HO în 3,3′; 2 CO în 4,4′
Capsantină	$C_{40}H_{56}O_3$	2 HO și CO în inel deschis
Schelet de α-carotină:		
Epoxidul α-carotinei	$C_{40}H_{56}O$	epoxi
Luteină	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3′
Epoxidul luteinei	$C_{40}H_{56}O_3$	2 HO și epoxi
Flavoxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monoxid furanoidic al luteinei

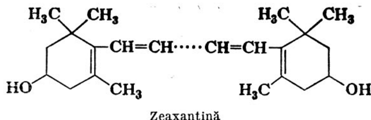
Ambii atomi de oxigen aparțin unor grupe HO (reacție Zerevitinov, esterificare, eterificare). Prin oxidare se obține acid acetic (provenit din grupele metil laterale, la fel ca în carotine) și acizii α,α-dimetilsuccinic și dimetilmalonic (nu însă acizii α,α-dimetilglutaric și geronic, v. mai sus). Perhidroluteina, care conține două grupe HO secundare, a fost transformată într-o dibromură și aceasta redusă la o hidrocarbură saturată, optic activă, mult asemănătoare sau chiar identică cu perhidro-α-carotina. Din toate acestea rezultă că luteina este o dihidroxi-α-carotină, iar pozițiile grupelor HO ar putea fi 3 sau 4 și 3′ sau 4′. Dacă grupa HO din inelul α-iononic s-ar afla în 4, ea ar avea caracter enolic; neavînd caracter enolic această grupă se află în 3. Faptul că nu se obține la oxidare acidul α,α-dimetilglutaric arată că și grupa HO din inelul β-iononic se află în poziția 3′.



Luteină

Zeaxantina, $C_{40}H_{56}O_2$, plăci galbene cu p. t. 215°, a fost descoperită în porumb (Karrer, 1929), dar a fost întîlnită apoi în numeroase alte vegetale. Esterul dipalmitic al zeaxantinei, *fisaliena*, a fost descoperit în fructele de papălău *(Physalis alkekengi* și *P. franchetii)* și apare și în alte fructe.

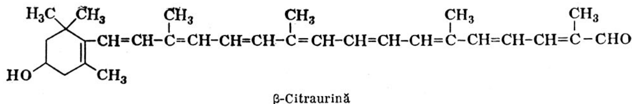
Prin metode asemănătoare celor folosite la luteină s-a dovedit că zeaxantina are structura 3,3′-dihidroxi-β-carotinei:



Zeaxantină

Zeaxantina a fost obținută din luteină prin încălzire cu etoxid de sodiu, ceea ce provoacă deplasarea dublei legături izolate într-o poziție conjugată. (Despre o altă sinteză parțială, din rodoxantină, v. mai jos.) Zeaxantina a fost obținută și prin sinteză totală (O. Isler, 1956).

Prin oxidarea blîndă a zeaxantinei cu permanganat se obține o aldehidă, $C_{30}H_{40}O_2$, *β-citraurina*:



β-Citraurină

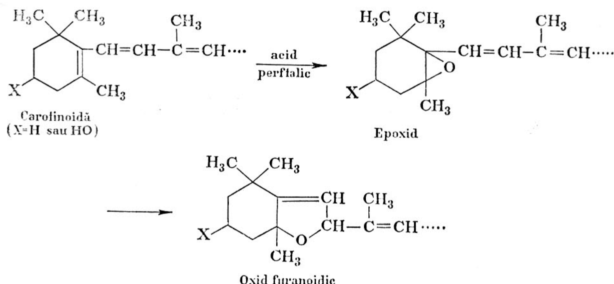
β-Citraurina a fost găsită în cojile de portocală *(Citrus aurantium)*, alături de carotină, criptoxantină, zeaxantină, luteină și violaxantină (Zechmeister, 1936). Nu a mai fost întîlnită în natură.

Criptoxantina, $C_{40}H_{56}O$, a fost găsită în *Carica papaya*, în *Physalis*, în ardei, în diverse alte plante, în gălbenușul de ou și în unt. Criptoxantina este 3-hidroxi-β-carotină.

Licoxantina este 3-monohidroxi-, iar *licofila* este 3,3′-dihidroxilicopina.

Oxizi din grupa carotinoidelor. Prin tratarea unei carotinoide cu acid monoperftalic se transformă fie o singură, fie două duble legături în grupe epoxi (reacție Prilejaev, v. vol. I). Numai dubla legătură din inelul β-iononic se oxidează în modul acesta; nu se cunoaște nici un exemplu de o astfel de oxidare a dublei legături izolate din inelul α-iononic al unei carotinoide. β-Carotina poate deci forma un *monoepoxid* și un *diepoxid*; α-carotina nu poate forma decît un monoepoxid. Epoxizii carotinoidici sînt extraordinar de sen-

sibili față de acizi. Cu urme de acid clorhidric ei suferă o izomerizare, trecînd în oxizi cu structură furanoidică (Karrer, 1945):

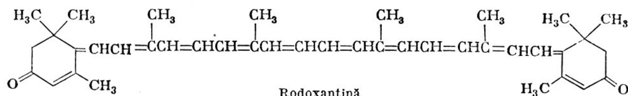


Simultan cu aceasta se produce și o reacție secundară: o parte din epoxid elimină oxigen, regenerînd carotinoida inițială.

Aplicarea acestor reacții la diverse carotinoide a arătat că mulți (în total 11) dintre epoxizii și oxizii furanoidici obținuți sintetic sînt identici cu carotinoide izolate mai de mult din produși naturali. Astfel, *anteraxantina* din *Lilium tigrinum* este monoepoxidul zeaxantinei, iar *violaxantina*, colorantul panselei galbene *(Viola tricolor)* și al altor flori, este diepoxidul zeaxantinei; *flavoxantina*, din gura-leului *(Antirrhinum majus)*, din piciorul-cocoșului *(Ranunculus acu)* și din alte flori, este monoxidul furanoidic al luteinei, iar *auroxantina*, din *Viola tricolor* (izomeră cu violaxantina, din care probabil provine), este dioxidul furanoidic al zeaxantinei.

Înrudirea structurală a carotinoidelor naturale sugerează ideea că ele provin dintr-un precursor unic. Este probabil că epoxizii naturali provin din carotinoide prin oxidare, iar oxizii furanoidici, prin izomerizare, din epoxizii care îi însoțesc de obicei în plante.

Cetone din grupa carotinoidelor. *Rodoxantina*, $C_{40}H_{50}O_2$, descoperită în frunzele roșii-brune ale plantei acuatice broscarița *(Potamogeton natans)*, apare și în diferite conifere; p. t. 219°. Hidrogenarea catalitică indică prezența a 12 duble legături, care, avînd în vedere spectrul de absorbție la lungime de undă mare, trebuie să fie conjugate cu două grupe cetonice. De aici rezultă aranjarea neobișnuită a dublelor legături:

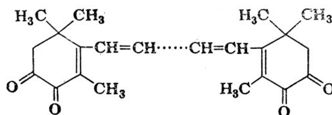


Rodoxantină

Prin reducere cu zinc și acid acetic se formează *dihidrorodoxantină*, care conține sistemul cromofor al β-carotinei (adiție în pozițiile 1—24). Reducerea acestui compus cu izopropoxid de aluminiu duce la zeaxantină.

Astacina, $C_{40}H_{48}O_4$, cristale aciculare cu luciu superficial violet, p. t. 243°, este colorantul roșu al carapacei homarului *(Astacus gammarus)* și al altor crustacee.

Astacina are structura unei tetracetone a β-carotinei. Din comportarea chimică rezultă că grupele CO din pozițiile 3 și 3′ sînt enolizate.

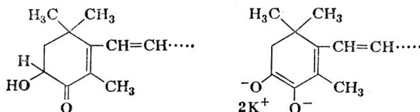


Astacină

Astacina nu este pigmentul originar al crustaceelor, ci se formează din acesta în cursul operațiilor de izolare.

Astaxantina, $C_{40}H_{52}O_4$, cristale cu p. t. 216° (desc.), este conținută în tegumentele exterioare și în ouăle crustaceelor sub forma unei combinații cu o proteină (o cromoproteidă), *ovoverdina*, de culoare verde-brună sau albastră-neagră (R. Kuhn, 1938). Schimbarea culorii din verde închis în roșu, care se produce la fierberea racilor în apă, este datorită denaturării proteinei și punerii în libertate a grupei prostetice carotinoidice. În afară de crustacee, astaxantina se găsește în multe alte clase de animale, de la protozoare pînă la animale superioare, pești, păsări și mamifere, precum și într-o algă verde.

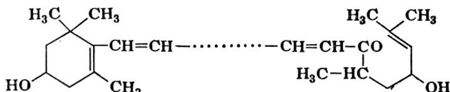
Astaxantina este un tetrahidro-derivat al astacinei. În mediu alcalin, astaxantina consumă oxigen din aer, trecînd în astacină. În absența aerului, astaxantina formează cu hidroxidul de potasiu o sare colorată în albastru închis, cu structura unui endiolat:



Astaxantină Endiolat de potasiu

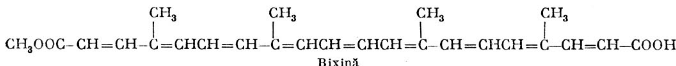
Culoarea închisă a ovoverdinei a fost atribuită formării unei săři a acestui anion cu proteina.

Capsantina, $C_{40}H_{56}O_3$, cristale roșii-carmin (p. t. 176°), pigmentul din ardeiul roșu (Zechmeister, 1927; Cholnoky, 1957), nu se găsește decît în puține plante.



Capsantină

Acizi din grupa carotinoidelor. *Bixina*, $C_{25}H_{30}O_4$, este un colorant galben (numit și orlean sau rucu), izolat dintr-o plantă tropicală *(Bixa orellana)* și mult folosit înainte de apariția coloranților sintetici. Bixina este esterul monometilic al unui acid dicarboxilic nesaturat, *norbixina*. Structura bixinei a fost stabilită pe baza oxidării cu acid cromic (care arată prezența a patru grupe metil laterale) și a degradării cu ozon (R. Kuhn, 1928—1933).

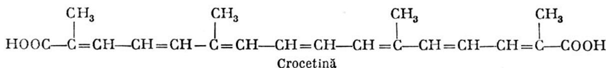


Bixină

Structura aceasta a fost confirmată prin sinteza totală a perhidronorbixinei (Karrer, 1932) și mai tîrziu a bixinei însăși (în forma *trans*-totală) (Weedon, 1953). După cum se vede, norbixina are o structură simetrică, principiul de construcție izoprenică fiind inversat la mijlocul moleculei, la fel ca în celelalte carotinoide și în squalen.

Crocetina, $C_{20}H_{24}O_4$, se găsește sub forma esterului său cu două molecule de gentiobioză, *crocina*, în șofran sau safran, un produs izolat din stigmatele florilor de *Crocus sativus*, crescînd în Europa sudică și în Orient.

Structura crocetinei, stabilită prin aceleași metode ca a bixinei și confirmată prin sinteza perhidrocrocetinei, este aceea a unui acid dicarboxilic, polienic, cu patru grupe metil laterale (Karrer, 1927—1933):

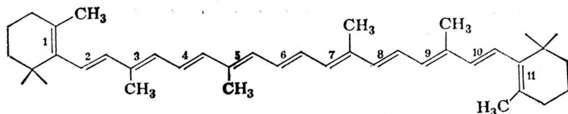


Crocetină

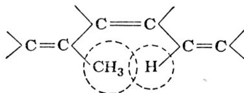
Crocetina și bixina se formează probabil prin degradarea oxidativă biologică a carotinoidelor propriu-zise.

Izomeria *cis-trans* la carotinoide. O carotinoidă care conține în catena liniară 9 duble legături poate apărea teoretic în $2^9 = 512$ izomeri *cis-trans*. Numărul izomerilor observați efectiv este mult mai mic. Cu puține excepții (printre care se numără bixina și crocetina) carotinoi-

dele apar în natură într-o singură formă, cea stabilă, cu toate legăturile duble *trans* („forma *trans*-totală"; *all-trans*):



Unele dintre formele *cis* imaginabile, nu sînt posibile în realitate, din cauza împiedicării sterice a catenelor laterale metil, cu atomi de hidrogen vecini:



Din cauza acestui efect, izomeria *cis-trans* ar putea exista, de ex. la β-carotină, numai la dublele legături 3, 5, 6, 7 și 9, celelalte legături fiind întotdeauna *trans*. Deși această regulă nu se aplică în mod general, una din cauzele pentru care se cunosc numai puțini din izomerii posibili este fără îndoială împiedicarea sterică.

Prin diferite tratamente, lumină, căldură, catalizatori (iod, acizi), formele stabile, *trans*, naturale ale carotinoidelor pot fi transformate parțial în forme *cis* labile. Separarea amestecurilor astfel obținute se efectuează cromatografic.

Numai puține din formele *cis* sînt cristalizate; cele lichide sînt firește mai greu de caracterizat. Formele *cis* se deosebesc de formele *trans* prin culoare (mai deschisă), solubilitate (mai mare) și puncte de topire (mai joase). Spectrele în ultraviolet ale formelor *cis* sînt modificate caracteristic față de ale formelor *trans*, benzile de absorbție, de intensitate puțin micșorată, fiind deplasate puțin spre lungimi de undă mai mici. Formele *cis* trec sub influența catalizatorilor (iod) sau spontan în forme *trans*, de obicei pînă la stabilirea unui echilibru.

β-Carotina, izomerizată prin topirea cristalelor, dă la cromatografie nu mai puțin de 10 zone. Din acestea a fost obținut un singur compus cristalizat, definit, *neo-β-carotina U* (p.t. 123°, față de 187,5° la β-carotina naturală pură) (L. Zechmeister, 1938). Spectrul acestui compus prezintă (în CS_2) două maxime la 512 și 478 mμ (față de 520 și 485 mμ la β-carotină *trans*-totală). Izomerizări similare au fost observate și la alte carotinoide.

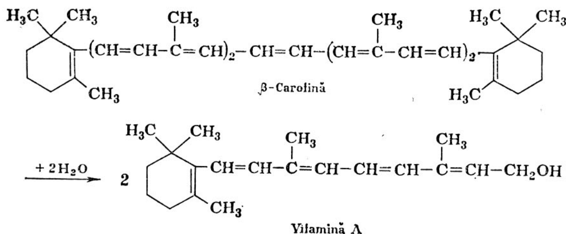
Bixina apare în natură în forma labilă *cis* (probabil la dubla legătură γδ față de carboxil). Sub influența iodului, forma aceasta trece în forma *trans*-totală stabilă, cu p. t. mai ridicat și benzi de absorbție la lungimi de undă puțin mai mari.

Vitamina A. Se știe de mult că lipsa vitaminei A din hrană produce tulburări ale vederii (în special la lumină slabă) și, într-un stadiu mai înaintat, leziuni ale corneei (xeroftalmie). Avitaminoza A se mai manifestă prin scăderea rezistenței la infecții microbiene și încetarea creșterii (nespecifică) la animalele tinere. Încă de mult aceste simptome se combat cu uleiul gras extras din ficatul anumitor pești marini (care conține și vitamina D).

Carotinoidele ca provitamine A. Simptomele avitaminozei A dispar dacă se introduce carotină în hrană (von Euler, 1928). S-a dovedit însă curînd că vitamina A, slab gălbuie, și carotina, puternic colorată, nu sînt identice.

Dacă se supun şobolani unei diete lipsite de vitamina A pînă ce ficatul lor nu mai conţine această vitamină, şi se introduce apoi carotină în hrana lor, se constată din nou în ficat un conţinut de vitamină A (Moore, 1930). Transformarea carotinei în vitamină A se produce probabil în mucoasa intestinului, sub acţiunea unei enzime, *carotinaza.*

Încercări ulterioare au arătat că adevărata *provitamină A* este β-carotina.



Reacţia aceasta biochimică este formal o hidroliză, dar mecanismul ei real (probabil o oxidare) este desigur mai complicat.

α-Carotina este de asemenea o provitamină A, dar, pentru a obţine acelaşi efect fiziologic, trebuie utilizată o cantitate dublă din acest compus. Rezultă de aici că dintr-o moleculă de β-carotină se formează două molecule de vitamină A, în timp ce α-carotina dă naştere unei singure molecule de vitamină.

Activitatea fiziologică a vitaminei A este determinată specific de prezenţa inelului β-iononic. Dintre celelalte carotinoide prezintă activitate de provitamină A numai acelea care conţin un inel β-iononic, de ex., în afară de α-carotină, γ-carotina, criptoxantina şi alte cîteva.

Vitamina A (axeroftol, retinol), $C_{20}H_{30}O$, a fost izolată sub forma unui ulei gălbui, optic inactiv, foarte autoxidabil, din porţiunea nesaponificabilă a uleiului gras din ficatul unui peşte trăind în Oceanul Atlantic nordic *(Hippoglossus vulgaris)* (P. Karrer, 1931). Obţinerea în formă cristalină a reuşit mai tîrziu (Baxter şi Robeson, 1941); p. t. 63—64°. Vitamina A se caracterizează printr-o bandă de absorbţie în ultravioletul apropiat, cu maxim la 328 mμ şi prin coloraţia albastră intensă pe care o dă cu clorura de antimoniu (maxim la 620 mμ). Un bun procedeu pentru izolarea şi purificarea vitaminei A este aşa-numita distilare moleculară.

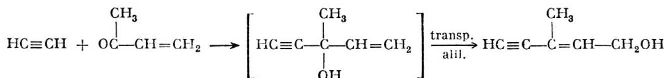
Vitamina A conţine cinci duble legături conjugate şi o grupă de alcool primar. Structura ei, sugerată de înrudirea cu β-carotina şi sprijinită pe obţinerea acidului geronic la ozonizare (v. mai sus) a fost confirmată prin sinteza perhidro-vitaminei A şi, mai tîrziu, a însăşi vitaminei A.

Vitamina A cristalizată este, cu mare probabilitate, izomerul *trans*-total. Produsul uleios, izolat din untura de pește, conține în proporție de 35% un izomer *cis* (la legătura dublă de lîngă grupa CH_2OH), *neovitamina A*, care a fost de asemenea obținut cristalizat (p. t. 58—60°) și al cărui spectru diferă puțin de al vitaminei A.

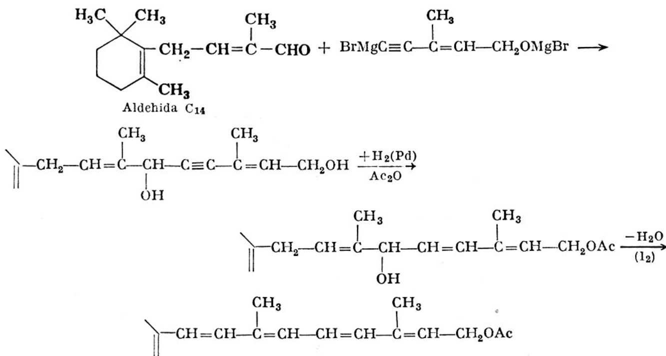
Vitamina A_2. În uleiul izolat din ficatul unor pești de apă dulce s-a identificat o substanță cu acțiune de vitamină A, avînd spectrul deplasat sensibil spre lungimi de undă mai mari (λ_{max} 350 mμ; combinația cu $SbCl_3$, λ_{max} 693 mμ) (E. Lederer, 1937) decît spectrul vitaminei A obișnuite (vitamina A_1). Acest spectru indică prezența în moleculă a șase duble legături conjugate, una mai mult decît în vitamina A_1. S-a stabilit că vitamina A_2 este o dehidro-vitamină A, $C_{20}H_{28}O$ (Karrer, 1950). Vitamina A_2 a fost obținută din acidul carboxilic corespunzînd vitaminei A, prin bromurare cu bromsuccinimidă și eliminare de HBr cu o bază; reducerea cu $LiAlH_4$ duce apoi la un compus identic cu vitamina A_2. Dubla legătură suplimentară este situată în inelul β-iononic, în pozițiile 3,4.

Sinteze totale. Sintezele vitaminei A prezintă interes nu numai pentru stabilirea definitivă a structurii, ci și pentru obținerea industrială a acestui produs natural greu accesibil, mult utilizat în medicină.

Una din sintezele vitaminei A (O. Isler, 1947) pornește de la un alcool acetilenic preparat, prin reacție Favorski, din metil-vinil-cetonă și acetilenă:



Compusul magnezian, obținut din acest alcool și bromură de etil-magneziu, se condensează cu aldehida C_{14} (v. prepararea p. 851) și se prelucrează mai departe conform schemei:



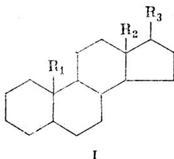
Vitamină A (acetat)

Alte sinteze ale vitaminei A au mai fost realizate de Heilbron (1946), Arens și van Dorp (1946) și Karrer (1946).

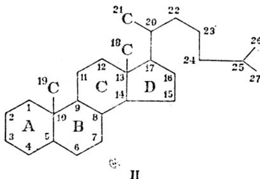
Purpura vizuală. Organele microscopice din retină sensibile la lumină se numesc, după forma lor, conuri și bastonașe. Din bastonașe s-a izolat o substanță intens roșie, numită *purpură vizuală* sau *rodopsină*. Substanța aceasta sensibilă la lumină este combinația aldehidei corespunzînd vitaminei A, *retinina*, cu o proteină. Prin absorbția unei cuante de lumină, rodopsina, sau mai exact retinina, trece într-un compus cu caracter de radical-ion, așa-numitul „portocaliu-trecător", din care după scurtă vreme se regenerează rodopsina.

III. STEROIDE

Steroidele formează o vastă clasă de substanțe mult răspîndite în natură, posedînd toate scheletul de carbon tetraciclic al 1,2-*ciclopenteno-perhidrofenantrenului* (I). Diferitele clase de steroide se deosebesc între ele prin natura substituenților și gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, precum și prin natura catenelor laterale R_1 și R_3; R_2 este în toate cazurile o grupă metil (cu excepția aldosteronei, v. acolo). Pozițiile substituenților în moleculele steroidelor se notează conform formulei II, care reprezintă scheletul colesterolului (cu 27 atomi de carbon în moleculă).



I



II

În tabela următoare sînt redate principalele clase de steroide naturale, orînduite după numărul total de atomi de carbon. Micosterolii, cu 28 de atomi de carbon în moleculă, posedă o grupă metil legată la C^{24}, iar fitosterolii, cu 29 atomi de carbon, poartă o grupă etil la același atom de carbon. (Despre sterolii-C_{30} v. „Metil-sterolii".)

Se notează cu β substituenții centrelor de asimetrie moleculară situați *deasupra* planului general al nucleului și cu α cei situați *în dosul* planului nucleului. De asemenea, prin convenție se admite că grupa metil C^{19}, legată de C^{10}, este situată deasupra planului inelului și are deci configurația β. S-a dovedit experimental că grupa metil C^{18}, legată de C^{13}, este situată de aceeași parte a planului nucleului ca C^{19} și are, prin urmare, configurația β. Legăturile nucleului cu substituenții cu configurație β se notează în formule cu linii pline, iar ale substituenților cu configurație α, cu linii punctate.

Nucleul tetraciclic al steroidelor, așa cum a fost definit mai sus (I), posedă 7 centre de asimetrie la C^5, C^8, C^9, C^{10}, C^{13}, C^{14} și C^{17}. Sînt deci posibili 128 stereoizomeri. Majoritatea steroidelor naturale posedă o grupă HO în

Tabela 34

Clasificarea steroidelor

N-rul atomilor C	Tipul	R_1	R_3	Exemple
18	Estrogeni	fără	fără	Estradiol, estronă, equilenină
19	Androgeni	CH_3	fără	Testosteronă, androsteronă
21	Gestogeni	CH_3	$-COCH_3$	Progesteronă
21	Hormoni corticosteroizi	CH_3	$-CO-CH_2OH$	Desoxicorticosteronă, corticosteronă, cortizonă
23	Agliconi cardiotonici	CH_3 CH_2OH CHO	O O	Digitoxigenină, ouabagenină, strofantidină
24	Agliconi cardiotonici	CH_3 CHO	=O O	Scilaren A, helebrină
24	Otrăvuri de broască rîioasă	CH_3	=O O	Bufalină, bufotalină
27	Sapogenine	CH_3	Sistemul spirocetalic cu 8C	Sarsasapogenină, tigogenină, diosgenină
27	Zoosteroli	CH_3	CH_3 CH_3 $-CH(CH_2)_3CH-CH_3$	Colesterol, coprostanol
28	Micosteroli Fitosteroli Steroli marini	CH_3	CH_3 CH_3 CH_3 $-CH(CH_2)_2CH-CH-CH_3$	Ergosterol, zimosterol Brasicasterol Calinasterol
29	Fitosteroli Steroli marini	CH_3	CH_3 C_2H_5 CH_3 $-CH(CH_2)_2-CH-CH$ CH_3	Stigmasterol, Clionasterol
30	Metil-steroli (Triterpenoide tetraciclice)	CH_3	CH_3 CH_3 $-CH-(CH_2)_3-CH-CH_3$	Lanosterol, agnosterol

poziția 3 (cîteva au o grupă cetonică în această poziție). Prin prezența unei grupe HO la C^3, acest atom de carbon devine asimetric, așa că numărul stereoizomerilor se dublează. Fiecare steroidă din natură posedă o anumită configurație, bine definită, dintre cele multe posibile.

Este dovedit experimental că grupa HO de la C^3 din colestanol are configurația β Prin lucrări bazate pe teoria sintezei asimetrice, (p. 139) s-a demonstrat că grupa 3-β-OH din colestanol are aceeași configurație ca a D-glicerinaldehidei (V. Prelog, 1953). În consecință, configurațiile convenționale, definite mai sus, corespund configurațiilor absolute ale moleculelor respective și coincid deci cu acelea folosite în clasa zaharurilor și a amino-acizilor.

În legătură cu nomenclatura steroidelor mai este de adăugat: prefixul *alo* se utilizează numai pentru a desemna configurația α a atomului de hidrogen la C^5. Prefixul *epi* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei grupe OH. Prefixul *izo* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei legături C—C sau C—H, la un centru de asimetrie altul decît C^5.

Steroidele se divid, după originea, structura și proprietățile lor fiziologice, în mai multe subgrupe, care posedă toate același schelet ciclic, dar se deosebesc prin grupele lor funcționale și catenele laterale, într-un mod neobișnuit de variat. Printre steroide se numără substanțe cu puternică acțiune fiziologică, de mare importanță în terapeutică.

1. STEROLI ȘI ACIZI BILIARI

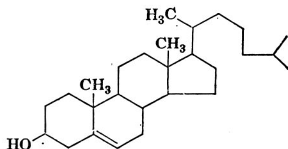
Sterolii sînt alcooli cristalizați (*stereos*, solid), care se găsesc atît liberi cît și esterificați cu acizi alifatici superiori în lipidele tuturor animalelor și plantelor și se izolează din porțiunea nesaponificabilă a acestora. Sterolii se pot clasifica după proveniență în zoosteroli (din animale), fitosteroli (din plante), micosteroli (din drojdii și fungi) și steroli marini (din bureți de mare). Izolarea în stare pură a sterolilor, în special a celor de origine vegetală, nu este totdeauna ușoară, din cauza tendinței de a forma compuși moleculari de adiție și soluții solide cu alți steroli.

Interesantă din punct de vedere teoretic și practic este formarea de produși de adiție greu solubili între steroli și *digitonină*. Acești produși servesc la izolarea și determinarea analitică a sterolilor, de ex. a colesterolului. Formează aducți cu digitonina toți sterolii cu configurație β-OH la C^3 (colestanolul, coprostanolul, ergosterolul, stigmasterolul etc.), dar nu dau aducți cu digitonină sterolii cu configurație C^3-α (epicolestanolul, epicoprostanolul etc.).

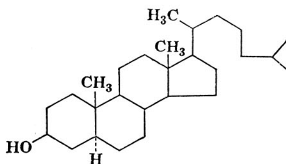
Colesterolul, $C_{27}H_{46}O$, p. t. 149°, $[\alpha]_D$ —39°, cunoscut încă din secolul al XVIII-lea ca principala componentă a pietrelor din vezica biliară umană, se găsește în toate țesuturile organismului animal, mai ales în creier și nervi, în glanda suprarenală și în gălbenușul de ou. Creierul conține 17% colesterol, în cea mai mare parte neesterificat, iar sîngele uman 0,15—0,25 g colesterol total, la 100 cm^3.

Colestanolul, alcoolul saturat corespunzînd colesterolului, se obține din acesta prin hidrogenare catalitică.

Stereoizomeria sterolilor. Toți sterolii posedă o grupă de alcool secundar la C^3 și o dublă legătură Δ^5. Termenii din grupa sterolilor complet saturați se numesc *stanoli*, cei care conțin o dublă legătură, *stenoli.*



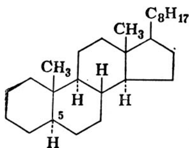
Colesterol



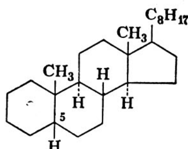
Colestanol

Hidroxilul de la C^3 din colesterol este orientat β; tot β sînt orientate catena laterală legată de C^{17} și cele două grupe metil angulare. Aceeași orientare o au acești substituenți în colestanol.

Coprostanolul (numit înainte coprosterol) este un stereoizomer al colestanolului izolat din fecale. Substituenții în coprostanol sînt orientați steric la fel ca în colesterol. Colestanolul și coprostanolul se deosebesc prin configurația atomului C^5 și aceeași deosebire se menține și între cele două hidrocarburi saturate de bază ale acestor compuși, *colestanul* și *coprostanul.* Cu alte cuvinte, în colestan cele două inele A și B sînt unite între ele ca în *trans*-decalină, iar în coprostan ca în *cis*-decalină. În consecință, atomul H de la C^5 are configurația α în colestan și β în coprostan:



Colestan (seria *alo*)
(inelele A/B, *trans*)

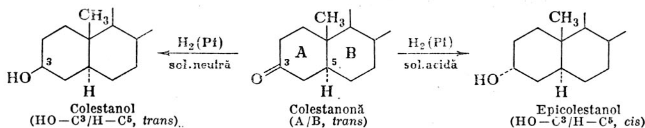


Coprostan (seria *normală*)
(inelele A/B, *cis*)

Se obișnuiește să se împartă steroidele în două serii: *seria normală*, cu configurația inelelor A/B ca în coprostan și *seria alo*, cu configurația inelelor A/B ca în colestan. În toate steroidele, inelele B și C, și C și D sînt unite între ele prin legături *trans.*

Un al doilea tip de stereoizomerie, curent întîlnit la steroide, este cel determinat de configurația atomului C^3. După cum s-a arătat și mai sus,

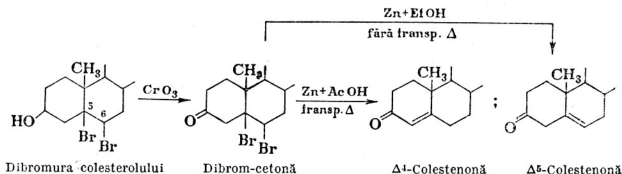
grupa OH legată de C^3 are în colesterol şi colestanol orientarea β; stereoizomerii cu configuraţia α se desemnează prin prefixul *epi*.



Colestanol (HO—C³/H—C⁵, *trans*) Colestanonă (A/B, *trans*) Epicolestanol (HO—C³/H—C⁵, *cis*)

Prin oxidarea colestanolului cu acid cromic se obţine cetona corespunzătoare, *colestanona*. Hidrogenarea catalitică a colestanonei cu platină şi hidrogen în mediu neutru regenerează colestanolul; în soluţie slab acidă (HCl) se formează însă aproape numai *epicolestanol* (Vavon, 1933).

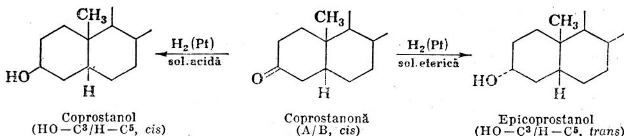
Dacă se dehidrogenează colesterolul prin încălzire cu oxid de cupru (Diels, 1904) sau prin metoda Oppenauer (vol. I) se formează *colestenona* (Δ^4-colestenona). Acelaşi compus se obţine dacă se transformă colesterolul, prin adiţie de brom, în dibromură, se oxidează cu CrO_3 şi se elimină bromul, din dibrom-cetona obţinută, cu zinc şi acid acetic (Windaus, 1905). În aceste reacţii se produce deci o deplasare a dublei legături din poziţia 5—6 în poziţia 4—5, conjugată cu C=O.



Dibromura colesterolului Dibrom-cetonă Δ^4-Colestenonă Δ^5-Colestenonă

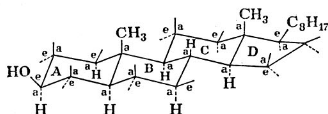
Cetona corespunzînd colesterolului, Δ^5-*colestenona*, se obţine efectuînd debromurarea dibrom-cetonei cu zinc şi etanol (Butenandt, 1936).

Este posibilă trecerea din seria colestanului în seria coprostanului. Prin hidrogenarea colestenonei (Δ^4) cu platină şi hidrogen se formează *coprostanona*. Prin hidrogenarea acestei cetone cu acelaşi catalizator, în soluţie acidă (AcOH), se formează *coprostanolul*, în timp ce în soluţie eterică se formează *epicoprostanolul*:

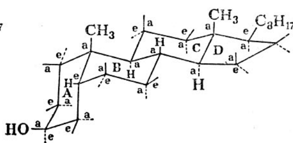


Coprostanol (HO—C³/H—C⁵, *cis*) Coprostanonă (A/B, *cis*) Epicoprostanol (HO—C³/H—C⁵, *trans*)

Efecte de conformație la steroide. După cum se știe (vol. I), inelele ciclohexanice au conformația *scaun* atît în *trans*-decalină cît și în *cis*-decalină. În consecință sistemele ciclice ale colestanului și coprostanului corespund celor reprezentate în alăturatele formule perspectivice.



Colestanol
seria *alo*)



Coprostanol
(seria *normală*)

Formulele conformaționale ale sistemului ciclic în seria colestanului și coprostanului

În formulele de mai sus, unii dintre substituenți sau dintre atomii de hidrogen sînt uniți de nucleu prin *legături ecuatoriale (e)*, iar alții prin *legături axiale (a)*. Cele două grupe metil angulare, de la C^{10} și C^{13}, sînt ambele legate axial, iar catena laterală de la C^{17} este unită de nucleu printr-o legătură ecuatorială. Grupa OH de la C^3 este legată ecuatorial în colestanol (configurație β) și axial în coprostanol (de asemenea configurație β). În epimerii acestor alcooli, grupele OH au orientarea inversă.

La inelul ciclohexanic, substituenții legați ecuatorial se comportă diferit de cei legați axial (O. Hassel, 1943). Examinarea comportării steroidelor din acest punct de vedere a permis să se interpreteze rațional multe reacții sau deosebiri de comportare neexplicabile prin teoriile vechi. (Analiza conformațională a fost aplicată la steroide de Barton, 1950, și de Shoppee, 1952.)

Redăm întîi cîteva reguli ale analizei conformaționale.

1. La inelul ciclohexanic în forma scaun, conformația cea mai stabilă este aceea în care substituentul cel mai voluminos ocupă o poziție ecuatorială. Cauza este că un substituent în poziție axială se află la distanțe mai mici decît cele normale între atomi nelegați (adică decît razele van der Waals), de atomii de hidrogen sau de substituenții din pozițiile 3 și 5 față de el (care au de asemenea orientare axială). Din cauza aceasta, se produce, la derivații monociclici ai ciclohexanului, o răsucire a legăturilor C—C ale ciclului, astfel încît substituentul cel mai voluminos să fie adus în poziție ecuatorială. Sistemele bi- și policiclice (printre care se numără și sterolii) fiind rigide, o asemenea rearanjare a conformației firește nu este posibilă.

2. Substituenții în poziții ecuatoriale, fiind mai puțin împiedicați steric, sînt mai accesibili atacului diferiților reactanți decît atunci cînd sînt situați în poziții axiale. Astfel un hidroxil în poziție ecuatorială este acilat mai ușor decît un hidroxil orientat axial. De asemenea, esterul unui hidroxil ecuatorial se hidrolizează cu viteză mai mare decît esterul unui hidroxil axial.

3. Oxidarea unui alcool secundar decurge mai ușor cînd grupa OH este axială decît atunci cînd este ecuatorială. În această reacție este atacată de fapt legătura C—H vecină, care este ecuatorială.

4. În reacțiile de solvoliză, grupele Br, benzensulfonat ($C_6H_5SO_2O$) sau toluensulfonat ($CH_3C_6H_4SO_2O$) se substituie cu viteze de reacție mai mari cînd sînt axiale decît ecuatoriale. În poziție axială, aceste grupe sînt comprimate de substituenții din pozițiile 3 și 5 față de ele (ceea ce ajută ionizarea), în timp ce grupa din poziție ecuatorială nu este împiedicată steric.

5. Reacţiile de eliminare ionice, cu formare de duble legături, se produc mai uşor atunci cînd grupele ce părăsesc molecula ocupă poziţii *trans*-diaxiale, decît *trans*-diecuatoriale. În primul caz cele două grupe ce se elimină şi cei doi atomi de carbon de care sînt legate sînt coplanare, ceea ce, după cum se ştie (p. 159), favorizează reacţia.

6. În reacţiile de deschidere ale unui inel epoxidic se formează un produs *trans*-diaxial.

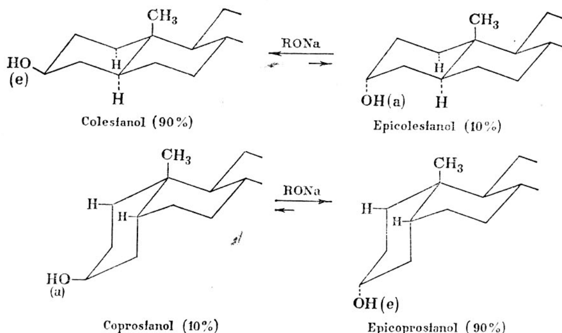
7. Transpoziţiile moleculare sînt profund influenţate de efecte conformaţionale (vol. I şi vol. II, p. 149).

8. Orientarea ecuatorială sau axială a unui substituent se reflectă adesea în spectrul infraroşu al compusului.

9. În cromatografia pe hîrtie sau pe oxid de aluminiu, alcoolii ecuatoriali sînt adsorbiţi mai tare decît epimerii lor axiali.

Aceste reguli se bazează pe un număr mare de observaţii. Ne mărginim aici la două exemple.

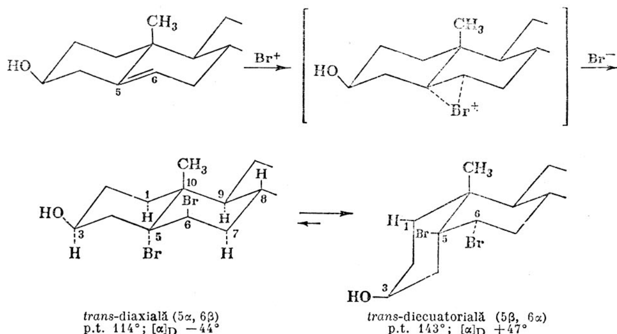
a. Colestanolul, încălzit cu cantităţi catalitice dintr-un alcoxid de sodiu, se transformă în epicolestanol pînă la stabilirea unui echilibru (10% epicolestanol). Cele două componente ale amestecului pot fi separate uşor, căci numai colestanolul (β) formează un complex cu digitonina. Coprostanolul se comportă la fel, dar în acest caz echilibrul este mult deplasat spre forma epimeră (90%). Diferenţele acestea, inexplicabile prin teoriile clasice, pot fi înţelese pe bază conformaţională; din formulele de mai jos se vede că sînt termodinamic stabili izomerii care conţin grupele OH în poziţii ecuatoriale.



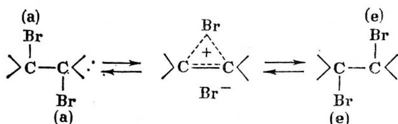
b. Prin adiţia bromului la dubla legătură C^5-C^6 a colesterolului se obţine o dibromură levogiră, care suferă mutarotaţie la încălzire în dizolvaţi nepolari sau mai bine la topire, transformîndu-se într-un izomer dextrogir pînă la stabilirea unui echilibru. Raportul dintre izomerul iniţial nestabil şi cel final stabil este de aprox. 1 : 4 (Barton, 1950); un fenomen similar se observă la dibromura Δ^5-colestenului.

Prin metode independente s-a stabilit că în dibromura nestabilă atomii de brom au poziţie *trans*-diaxială, iar în cea stabilă *trans*-diecuatorială. În cursul transpoziţiei, inelul A se leagă *cis* de inelul B (adică are loc o trecere de la sistemul colestanic *trans*-decalinic, la cel coprostanic *cis*-decalinic). Dibromura primară ia naştere cu mare probabilitate prin intermediul

unui ion de bromoniu ciclic (α), care este atacat frontal (β) de un ion Br^- la C^6, cu inversarea configurației la acest atom de carbon, așa că rezultă un produs diaxial.



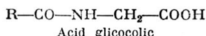
Nestabilitatea dibromurii *trans*-diaxiale se datorește interferenței dintre bromul de la C^6 și metilul de la C^{10} (care pare să fie mai puternică decît interferența similară dintre bromul de la C^5 și hidroxilul de la C^3 din dibromura *trans*-diecuatorială). Transpoziția nu este accelerată prin adăugare de ioni Br^-, așa că starea de tranziție nu comportă ioni Br^- liberi în sensul următoarei formulări:

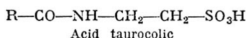


De aceea este probabil că ionul de bromoniu și ionul Br^- rămîn uniți în cursul reacției, sub forma unei perechi de ioni nedisociate.

Izomerul diaxial elimină mult mai ușor bromul (prin tratare cu iodură de potasiu, în soluție acetonică) decît izomerul diecuatorial, în concordanță cu faptul că în izomerul diaxial cele patru centre ale reacției de eliminare (Br, C^5, C^6 și Br) sînt coplanare.

Acizi biliari. Fierea secretată de ficat conține mai mulți acizi cu structură steroidă, combinați ca amide cu glicocol și cu taurină și denumiți de aceea *acizi biliari conjugați* sau amidificați. Combinația celui mai important dintre acizii biliari, *acidul colic*, cu glicocolul poartă și numele de *acid glicocolic*, iar combinația corespunzătoare cu taurina se numește *acid taurocolic*:





Acizii aceștia amidificați se găsesc în fiere sub forma sărurilor lor de sodiu. Prin hidroliză ei se desfac în acizii biliari propriu-ziși și în glicocol, respectiv taurină.

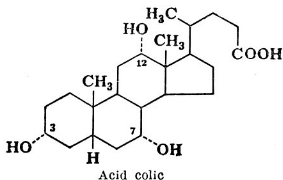
Principalii acizi biliari, din fierea de om și de bou, sînt:

acidul colic $C_{23}H_{39}O_3-COOH$
acidul desoxicolic $C_{23}H_{39}O_2-COOH$
acidul litocolic $C_{23}H_{39}O-COOH$

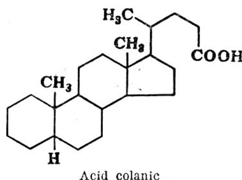
Din fierea altor animale s-au izolat și alți acizi biliari, cum sînt cei doi izomeri ai acidului desoxicolic, *acidul hiodesoxicolic*, din fierea de porc, și *acidul chenodesoxicolic*, din fierea de gîscă. Cel din urmă se găsește și în fierea de om.

Acizii biliari sînt hidroxi-acizi monocarboxilici. Prin încălzire în vid ei pierd apă și trec în acizi nesaturați. Astfel acidul colic, care este un trihidroxi-acid, dă prin deshidratare un amestec de *acizi colatrienici*; acidul desoxicolic și acidul chenodesoxicolic dau *acizi coladienici*, iar acidul litocolic dă un *acid colenic.* Prin hidrogenarea tuturor acestor acizi se obține un acid saturat, *acidul colanic*, $C_{23}H_{39}COOH$ (Wieland, 1912).

Poziția și orientarea grupelor hidroxil în acizii biliari a fost stabilită prin degradări oxidative sistematice datorite îndeosebi lui Wieland. S-a dovedit astfel că acidul colic este *acidul* 3,7,12-*trihidroxicolanic*, acidul desoxicolic este *acidul* 3,12-*dihidroxicolanic*, acidul chenodesoxicolic este *acidul* 3,7-*dihidroxicolanic*, iar acidul litocolic este *acidul* 3-*hidroxicolanic.* Grupele HO au toate orientarea α (în consecință acizii biliari nu precipită cu digitonină; v. mai sus).



Acid colic



Acid colanic

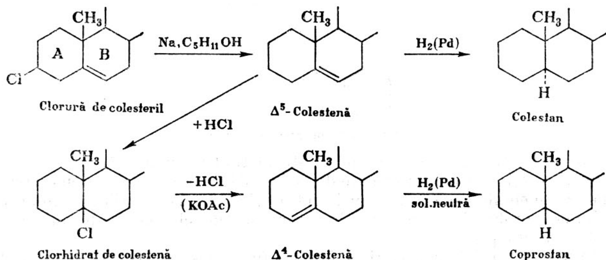
În timp ce *rolul fiziologic* al colesterolului nu a fost încă exact stabilit, acela al acizilor biliari apare mai clar. Acizii biliari amidificați sub forma sărurilor de sodiu, așa cum se află în fiere, au proprietatea de a solubiliza numeroase substanțe insolubile în apă și a face astfel posibilă trecerea lor prin mucoasa intestinală. Printre substanțele astfel solubilizate în mod normal se numără acizii grași proveniți din grăsimi prin hidroliză (și gliceride nehidrolizate), β-carotina din hrană și vitamina K produsă de bacteriile intestinale. Persoanele bolnave de icter obstructiv, la care nu are loc scurgerea normală a fierii în intestin, suferă de hemoragii, datorite lipsei vitaminei antihemoragice K din sînge. Este probabil că acizii biliari solubilizează în mod similar și multe substanțe medicamentoase insolubile, de ex. chinina, facilitînd astfel resorbția lor.

Structura colesterolului și a acizilor biliari. Structura steroidelor a fost stabilită prin cercetarea chimică a colesterolului (începută de A. Windaus, 1901) și a acizilor biliari (H. Wieland, după 1912), completată cu analiza cristalografică cu raze X a colesterolului (Bernal, 1932). Pe baza acestei lucrări din urmă s-a propus întîi o formulă cu nucleu crisenic (O. Rosen-

heim, 1932), schimbată curînd în cea actuală cu nucleu ciclopenteno-fenantrenic (H. Wieland, 1932).

Redăm aici cîteva din reacţiile de degradare ce au condus la stabilirea structurii steroidelor.

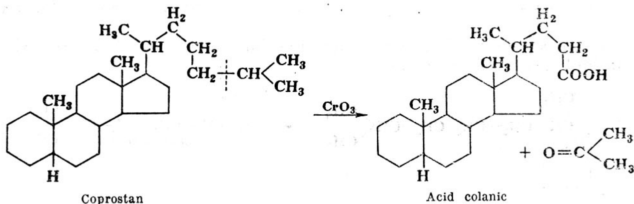
1. *Treceri din seria colestanului în seria coprostanului.* Colesterolul tratat cu pentaclorură de fosfor (Mauthner, 1894) sau cu clorură de tionil (Diels, 1904) trece în *clorură de colesteril* (3-β-clorcolestenă-Δ^5). Aceasta dă prin reducere Δ^5-*colestenă*, care hidrogenată catalitic trece în *colestan.* Pe de altă parte, prin adiţie şi apoi eliminare de HCl, Δ^5-colestena poate fi izomerizată la Δ^4-colestenă. Aceasta dă prin hidrogenare *coprostan.*



Cele două hidrocarburi izomere, colestanul şi coprostanul, au formula $C_{27}H_{48}$. Parafina corespunzătoare avînd formula $C_{27}H_{56}$, urmează că moleculele colestanului şi coprostanului conţin patru cicluri. Obţinerea colestanului şi coprostanului din aceeaşi substanţă, pe calea indicată mai sus, arată clar că aceste hidrocarburi sînt stereoizomere.

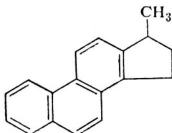
2. Prin oxidarea colesterolului (sub formă de acetat), cu acid cromic, se formează în cantitate mică acetonă; s-a presupus de aceea că diferenţa între derivaţii colesterolului (C_{27}) şi acizii biliari (C_{24}) este o grupă izopropil.

Prin oxidarea colestanului s-a obţinut un acid izomer şi mult asemănător cu acidul colanic, *acidul alocolanic*; oxidarea în condiţii similare a coprostanului duce la *acid colanic* (Windaus, 1919):



Acizii biliari sînt deci steroide din seria „normală“ (cu inelele A şi B legate ca în *cis*-decalină; v. p. 867). O dată stabilită înrudirea dintre steroli şi acizii biliari, cercetarea structurii a mers mînă în mînă în cele două serii.

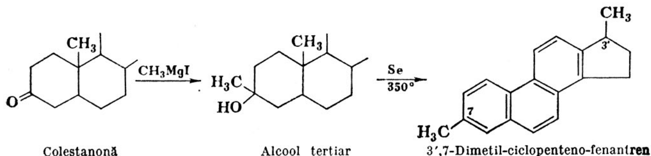
3. *Reacţii de dehidrogenare.* Identitatea scheletului celor două serii *(alo* şi *normală)*, precum şi celui al sterolilor cu al acizilor biliari, a fost confirmată prin dehidrogenarea cu seleniu, la 360°, a colesterolului, a clorurii de colesteril (O. Diels, 1927), a ergosterolului şi a acizilor colic şi colatrienic. Din toţi aceşti compuşi se obţine 3′-*metil*-1,2-*ciclopenteno-fenantrenul* (hidrocarbura lui Diels):



3′-Metil-1,2-ciclopenteno-fenantren

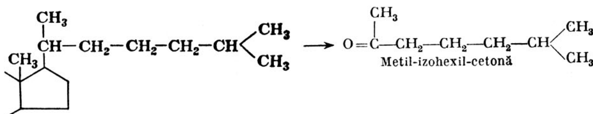
Grupa metil, din acest compus, este metilul angular C^{18}, care migrează în cursul reacţiei de dehidrogenare de la C^{13} la C^{17}, în timp ce catena laterală de la C^{17} se elimină sub forma unei hidrocarburi C_8, iar metilul angular C^{19} se elimină probabil ca metan. Structura metil-ciclopenteno-fenantrenului a fost stabilită prin sinteză.

Prin metoda dehidrogenării a fost confirmată şi poziţia 3 a grupei HO în colesterol; reacţia colestanonei (v. mai sus) cu iodură de metil-magneziu duce la un alcool terţiar care dehidrogenat cu seleniu dă un *dimetil-ciclopenteno-fenantren*, în care una din grupele metil indică poziţia ocupată de grupa HO în substanţa iniţială:

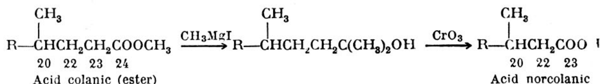


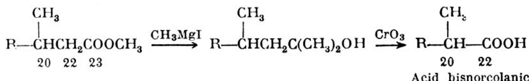
Colestanonă — Alcool terţiar — 3′,7-Dimetil-ciclopenteno-fenantren

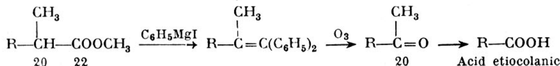
4. *Catena laterală.* Prin oxidarea acetatului de colesteril, Windaus (1913) a obţinut *metil-izohexil-cetonă:*



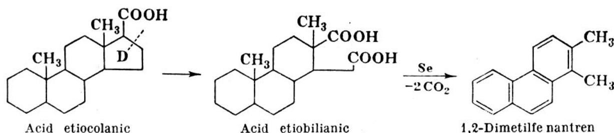
5. Structura catenei laterale a acidului colanic a fost stabilită prin degradări succesive, cu ajutorul metodei Barbier-Wieland (v. vol. I):







Oxidarea cetonei C^{20} la *acidul etiocolanic* poate fi efectuată prin diferite metode. Acidul etiocolanic reprezintă punctul final al reacțiilor de scurtare a catenei laterale (*aetio* = fundamental), căci prin continuarea oxidării se ajunge la un acid dicarboxilic, care nu poate proveni decît din deschiderea unui inel:

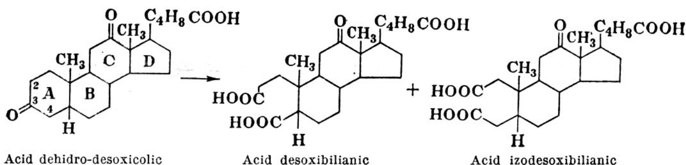


Acid etiocolanic Acid etiobilianic 1,2-Dimetilfe nantren

Acidul etiobilianic astfel obținut conține cei doi carboxili în poziția 1,5, unul față de altul, căci prin încălzire cu anhidridă acetică se obține o anhidridă ciclică, fără degajare de CO_2 (reacția Blanc; v. vol. I). Rezultă de aici că inelul de care este legată catena laterală, inelul D, este un inel ciclopentanic (Wieland, 1926). Dehidrogenarea cu seleniu a acidului etiobilianic duce la 1,2-dimetilfenantren (Butenandt, 1933), ceea ce dovedește că unul din carboxili este terțiar și legat de același atom al inelului β(C^{13}) care poartă și metilul angular.

6. *Structura inelului A.* Acizii hidroxi-colanici (v. mai sus) trec prin oxidare blîndă în acizii cetonici corespunzători. Astfel, din acidul desoxicolic se formează *acidul dehidro-desoxicolic.* Oxidarea mai energică a acestui acid,

cu acid azotic sau permanganat, produce deschiderea inelului lîngă grupa cetonică cea mai reactivă (C^3) (Wieland, 1920):

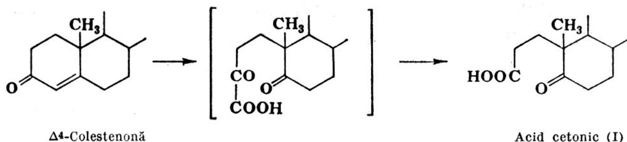


Acid dehidro-desoxicolic Acid desoxibilianic Acid izodesoxibilianic

Faptul că se obţin doi acizi desoxibilianici izomeri dovedeşte că grupa CO este situată între două grupe CH_2 ($-CH_2-CO-CH_2-$).

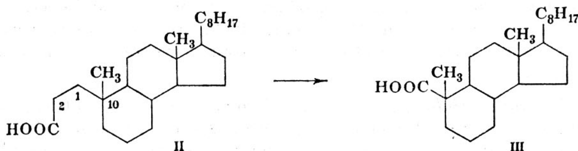
Prin încălzire cu anhidridă acetică, acizii desoxibilianici elimină CO_2 şi dau naştere unei cetone cu inel ciclopentanic. Cei doi carboxili se află deci în poziţia 1,6, iar inelul A care s-a deschis era un inel ciclohexanic (regula lui Blanc; vol. I); această regulă nu se mai aplică însă atunci cînd cei doi carboxili sînt legaţi de inele diferite (ceea ce a condus în trecut la unele interpretări greşite).

7. *Poziţiile metililor angulari.* După cum s-a constatat din studiul spectrului de absorbţie, Δ^4-colestenona obţinută prin oxidarea colesterolului (v. mai sus) conţine dubla legătură în poziţie conjugată cu grupa CO. Prin oxidarea acestei colestenone, cu ozon sau cu hipobromit, se obţine un acid cetonic (I) (Windaus, 1906):



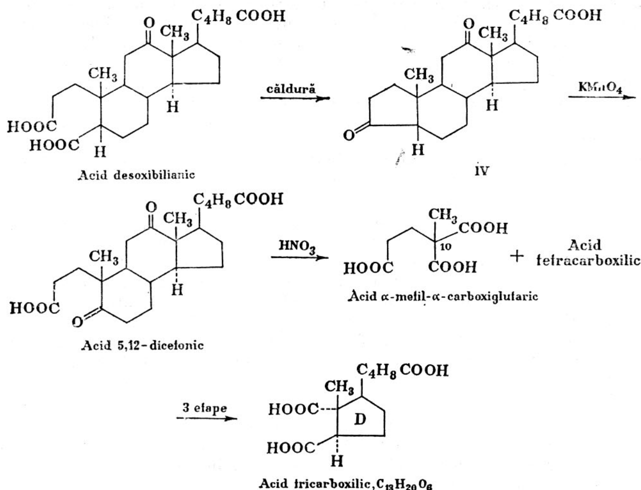
Δ^4-Colestenonă Acid cetonic (I)

Prin reducerea grupei CO a acidului cetonic I, după metoda Clemmensen, se obţine un acid II; degradarea succesivă în două etape a catenei laterale, după Barbier-Wieland, duce la un bis-nor-acid III (Tschesche, 1932):



Din aceste reacții de degradare rezultă că grupa metil nu este legată de C^2, nici de C^1. Pe de altă parte, după cum s-a arătat mai sus, pozițiile C^2 și C^4 sînt grupe CH_2. Grupa metil trebuie deci să fie legată de C^{10}. În concordanță cu această deducție, grupa COOH, în III, este terțiară, căci ea nu poate fi esterificată decît cu mare greutate, fiind împiedicată steric.

Poziția grupei metil, la C^{10}, mai reiese și din faptul că oxidarea acidului cetonic IV, obținut din acidul desoxibilianic (v. mai sus), duce la acidul α-metil-α-carboxiglutaric (Wieland, 1920):



Alături de acidul α-metil-α-carboxiglutaric se formează un acid tetracarboxilic, care, degradat pirolitic și oxidativ, duce la un acid tricarboxilic $C_{13}H_{20}O_6$, în care se păstrează intact inelul D și în care se recunoaște poziția metilului angular legat de C^{13}.

Prin metode de degradare similare au fost stabilite structurile inelelor B și C, în timp ce configurațiile diferiților substituenți au fost în general determinate prin reacții de ciclizare a unor derivați adecvați.

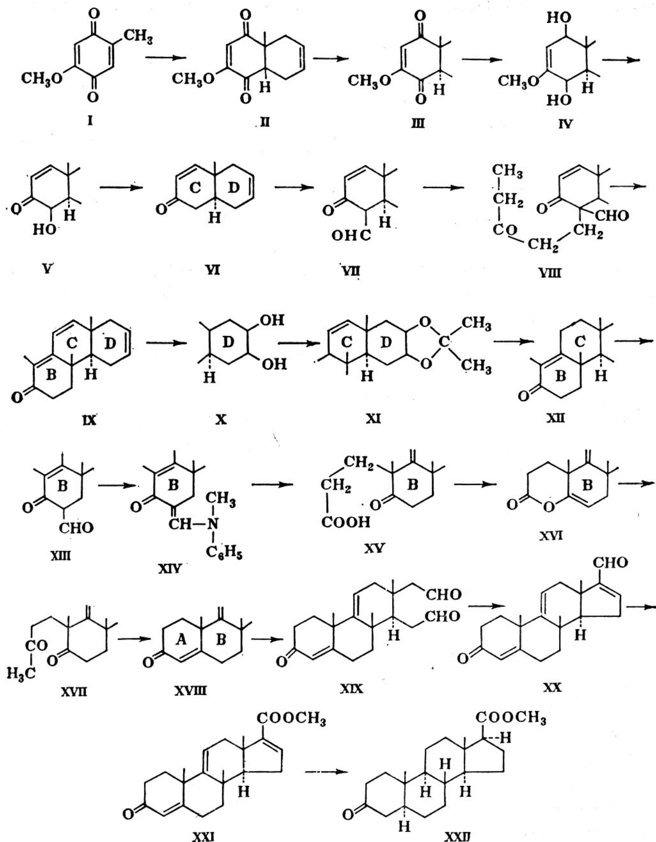
Sinteze totale. După lucrări pregătitoare ce au durat mai mulți ani, au fost realizate simultan de două grupe independente de cercetători sinteze totale ale steroidelor naturale. Prima grupă, condusă de J. W. Cornforth și R. Robinson (1953), a pornit de la 1,5-dihidroxinaftalină, care constituie inelele B și C ale produsului final. Cealaltă grupă, în frunte cu R. B. Woodward (1952), a folosit ca punct de plecare metoxitoluchinona, care constituie inelul C al produsului final. Ambele sinteze, excepțional de elegante și ingenioase, conduc la esterul metilic al acidului 3-ceto-etioalocolanic (XXII).

În schema de la pagina 877 sînt redate principalele faze ale sintezei lui Woodward. 4-Metoxi-2,5-toluchinona (I) este transformată prin sinteză dien cu butadienă în *cis*-α-hexahidronaftalona II, care trece prin izomerizare în izomerul *trans* (III). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu se obține diolul IV care, în cursul hidrolizei grupei metoxil cu un acid mineral, pierde și o moleculă de apă, dînd hidroxi-cetona nesaturată V. Grupa HO a acesteia se elimină prin reducere cu zinc și anhidridă acetică, obținîndu-se cetona nesaturată VI. În aceasta se introduce o grupă formil prin condensare cu ester formic, iar aldo-cetona VII astfel obținută se condensează cu etil-vinil-cetonă, în prezența *terț*-butoxidului de potasiu. În cursul condensării crotonice intramoleculare, catalizată de alcalii, în care se închide inelul B, se elimină și grupa formil (scindare acidă) obținîndu-se cetona triciclică IX, în care ambele suduri de inele sînt *trans*.

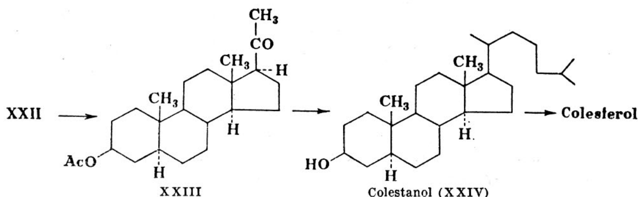
În continuare, dubla legătură din inelul D este hidroxilată cu tetroxid de osmiu (vol. I), iar cei doi *cis*-dioli izomeri X obținuți sînt protejați prin cetalizare cu acetonă. Unul dintre acești cetali (XI), hidrogenat cu Pd, trece în cetona nesaturată XII, în care se ocupă poziția CH_2 vecină cu CO, prin formilare (ca mai sus) și condensare cu N-metilanilină (XIV). Prin condensare cu acrilonitril (însoțită de deplasarea dublei legături) se obțin, după hidroliză (însoțită de eliminarea grupei $=CHN(CH_3)C_6H_5$), doi acizi cetonici stereoizomeri (XV). Unul dintre aceștia este transformat în δ-lactona nesaturată XVI care trece, cu bromură de metil-magneziu, în dicetona XVII și aceasta, prin condensare crotonică intramoleculară, în compusul tetraciclic XVIII. Din acesta se elimină grupa izopropiliden de la inelul D și se deschide inelul D prin oxidarea diolului obținut cu acid periodic, obținîndu-se dialdehida XIX, care trece prin condensare crotonică intramoleculară în aldehida nesaturată XX. Prin oxidarea grupei aldehidice și esterificare se obține XXI, sub forma unui racemic. Reducerea acestuia cu borohidrură de sodiu duce la un amestec de esteri metilici ai acizilor (±)-3-α-hidroxi- și (±)-3-β-hidroxi-$\Delta^{4,9(11),16}$-etiocolatrienici.

Din acest amestec, numai (+)-3-β-hidroxi-derivatul precipită cu digitonină (v. mai sus). Oxidarea acestuia după Oppenauer (vol. I) dă (+)-3-ceto-esterul XXI, identificat (prin spectru de raze X și infraroșu) cu un preparat autentic obținut din substanța M (v. p. 896). Hidrogenarea dublelor legături ale acestui compus duce la un amestec de cinci izomeri, din care a fost izolat *esterul acidului 3-ceto-etioalocolanic* (XXII). Acest compus a fost de asemenea identificat cu un preparat autentic.

Sinteza totală a steroidelor după Woodward



Esterul XXII a fost transformat în 3-β-acetoxi-alopregnanonă-(20) (XXIII), iar aceasta, prin condensare cu bromură de izohexil-magneziu, eliminare de apă și hidrogenare, în colestanol (XXIV). Transformarea colestanolului în colesterol a fost apoi efectuată prin metode cunoscute.



Esterul XXII a fost **transformat**, pe căi cunoscute, în androsteronă, testosteronă, desoxicorticosteronă și cortizonă, așa că sintezele de mai sus sînt totodată sinteze totale ale tuturor acestor steroide.

Fitosteroli, micosteroli, steroli marini. Din porțiunea nesaponificabilă a grăsimilor vegetale au fost izolați numeroși steroli ca de ex. *brasicasterolul* (C_{28}) din uleiul de rapiță *(Brassica rapa)*, *campesterolul* (C_{28}) din *Brassica campestris*, *spinasterolul* din spanac și din alte plante, *sitosterolul* (de la *sito*, granule), unul dintre sterolii cei mai răspîndiți (un amestec de trei izomeri (C_{29}), α-,β-,γ- și un dihidro-β-sitosterol) etc. *Stigmasterolul* (C_{29}), izolat întîi din fasolea de Calabar *(Physostigma venenosum)*, se obține mai ușor din uleiul de soia și este cel mai mult studiat printre fitosteroli (v. mai departe).

Dintre micosteroli (v. și schema, p. 863), cel mai important este *ergosterolul*, care se găsește în drojdie, alături de *zimosterol* (C_{27}), de trei izomeri C_{28} *(ascosterolul, fecosterolul* și *episterolul)* și de alți steroli. *Fungisterolul* a fost găsit alături de ergosterol în ergot.

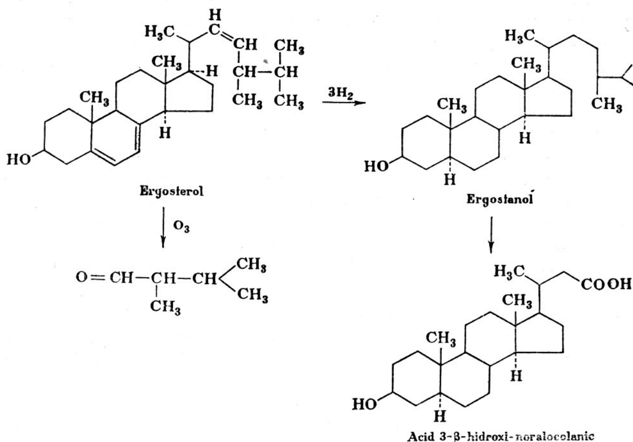
Din nevertebrate marine au fost izolați: *ostreasterolul*, C_{28}, din stridii; *calinasterolul*, C_{28}, din bureți de mare; *stelasterolul* și *stelastenolul*, C_{28}, din *Asterias forbesi*; *clionasterolul*, C_{29}, din bureți etc.

Ergosterolul, $C_{28}H_{44}O$, cel mai ușor accesibil dintre micosteroli, prezintă un interes deosebit de cînd s-a descoperit transformarea sa în vitamina D_2; el se izolează pentru acest scop, pe scară mare, din drojdie.

Ergosterolul, p. t. 174°, $[\alpha]_D$ —20°, posedă un atom de carbon mai mult decît colesterolul; acest atom este legat, sub forma unei grupe metil,

de C^{24}, ceea ce s-a stabilit prin ozonizare, care duce la *metil-izopropil-acet-aldehidă.* Prin aceasta se stabilește și poziția $C^{22}—C^{23}$, a uneia din cele trei duble legături.

Prin hidrogenare catalitică, ergosterolul trece în *ergostanol.* Acetatul acestuia (la $HO—C^3$) oxidat cu acid cromic și apoi hidrolizat, dă acidul



3-β-hidroxi-noralocolanic. Grupa HO are deci aceeași orientare ca în colesterol. Spectrul de absorbție arată că două duble legături sînt conjugate. Conjugarea acestor legături mai rezultă și din formarea unui aduct cu anhidridă maleică. Poziția acestor duble legături, în nucleul B, a fost stabilită prin oxidare (Windaus; Heilbron, 1934).

Vitaminele D (calciferolii). Lipsa vitaminei D din hrană produce la animalele tinere o maladie, rahitismul, caracterizată printr-o insuficientă depunere a fosfatului de calciu în oase. Se știe încă de mult că rahitismul se previne și se vindecă prin „untura de pește", grăsimea obținută din ficatul unor pești marini *(Hippoglosus vulgaris, Gadus morrhua* și *Thynnus thynnus).* Vitamina D mai este conținută în cantități variabile, mult mai mici, în lapte și în gălbenușul de ou.

Descoperirea vitaminelor D este un exemplu de cercetare sistematică complexă. În 1919 s-a observat că rahitismul se vindecă prin expunerea bolnavilor la soare sau, mai bine, prin iradiere cu lumină ultravioletă; efectul terapeutic obținut este asemănător cu efectul produs de untura de pește. Mai tîrziu (1924) s-a stabilit că se poate obține același rezultat prin iradierea hranei bolnavului. De aici s-a tras concluzia că în pielea bolnavilor și în hrană există o substanță, provitamina D, care se transformă în vitamină D sub acțiunea luminii. Mai departe au fost supuse iradierii diferite componente ale hranei, stabilindu-se că grăsimile, și anume părțile nesaponificabile ale grăsimilor, dobîndesc sub acțiunea luminii activitate de vitamină D.

Părțile nesaponificabile ale grăsimilor sînt constituite mai ales din steroli. De aceea s-au supus diferiți steroli iradierii cu lumină ultravioletă. Colesterolul pur, recristalizat de mai multe ori, nu devine activ la iradiere; dimpotrivă, colesterolul mai puțin pur se activează. De aici s-a dedus că nu colesterolul este provitamina D, ci un alt sterol conținut ca impuritate în colesterolul obișnuit. S-a mai stabilit de asemenea că fitosterolii (sub formă de amestecuri nepurificate) se activează mai puternic la iradiere decît colesterolul nepurificat.

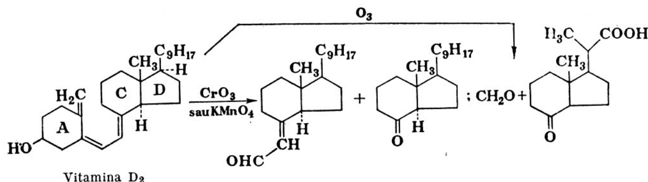
În primele sale lucrări (începute în 1926), A. Windaus a stabilit că spectrul de absorbție al colesterolului nepurificat are o bandă cu maximul la 280 mμ, în timp ce colesterolul pur absoarbe la lungimi de undă mai mici. De aici a conchis că provitamina D conține două duble legături conjugate (v. și p. 537). Din toți sterolii cunoscuți pe acea vreme numai ergosterolul avea un maxim de absorbție la 280 mμ. Acest sterol a fost deci considerat ca provitamina D.

Prin iradierea ergosterolului cu lumină ultravioletă, Windaus și elevii săi au reușit să izoleze o vitamină D pură în stare cristalizată (1932). Acest produs a fost denumit *vitamină* D_2. Printr-o asemenea iradiere a ergosterolului se formează, alături de vitamina D_2, cîțiva izomeri ai acesteia din urmă, care nu au activitate fiziologică și care trebuie îndepărtați. Vitamina D_2 obținută pe această cale se folosește în terapeutică.

Deoarece era puțin probabil ca un sterol animal specific, colesterolul, să conțină ca impuritate ergosterol, sterolul specific al drojdiei, s-a preparat pe cale chimică, din colesterol, 7-dehidrocolesterolul, care conține ca și ergosterolul două duble legături în ciclul B. 7-Dehidrocolesterolul se comportă la iradiere la fel ca ergosterolul, dînd un produs cu activitate de vitamină D și o serie de produși inactivi. Această vitamină a fost denumită *vitamină* D_3 sau *colecalciferol* (iar pentru vitamina D_2 s-a propus denumirea *ergocalciferol*). Vitamina D_3 s-a dovedit identică cu vitamina D naturală, izolată din untura de pește. Prin urmare vitaminele D_2 și D_3 se deosebesc numai prin catenele lor laterale, prima conținînd o catenă de ergosterol, iar a doua o catenă de colesterol. 7-Dehidrocolesterolul, sau provitamina D_3, a fost identificat și în pielea de porc (7% din colesterolul total). Aceasta explică acțiunea curativă a luminii ultraviolete asupra bolnavilor de rahitism.

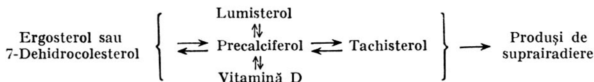
Vitamina D_2 este un izomer al ergosterolului, iar vitamina D_3, un izomer al 7-dehidrocolesterolului. Sub acțiunea luminii inelul B al acestor steroli se deschide, obținîndu-se un compus cu trei duble legături conjugate (vitamina D_2 mai are o a patra dublă legătură în catena laterală, în aceeași poziție ca în ergosterol). Numărul dublelor legături s-a determinat prin hidro-

genare catalitică. Pozițiile dublelor legături s-au stabilit prin reacții blînde de oxidare, care au loc după următoarea schemă (Windaus, 1936):

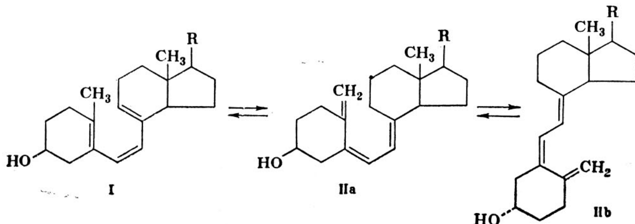


Vitamina D_2

S-a determinat de asemenea structura izomerilor inactivi ce se formează alături de vitaminele D: *lumisterolul* și *tachisterolul*, precum și a produșilor de suprairadiere ai acestora: *suprasterolii I* și *II* și patru *pirosteroli*, în care ciclul B se închide din nou. Ultimul descoperit a fost produsul primar de iradiere, *precalciferolul* (L. Velluz, 1955; E. Hevings, 1957). Întregul proces fotochimic, ale cărei prime etape sînt reversibile, decurge astfel:

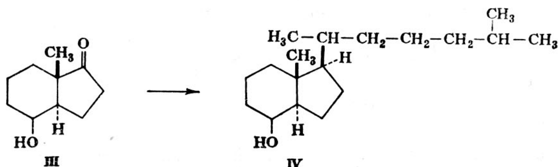


Precalciferolul (I), care se formează prin desfacerea ciclului B, mai conține încă grupa metil din poziția 10. Se produce apoi migrarea intramoleculară a unui atom de hidrogen, însoțită de deplasarea dublelor legături conjugate. Această reacție are loc la simpla încălzire la 60° și decurge pînă la stabilirea unui echilibru. Vitamina D ce se formează are configurație *cis* la ambele duble legături, dar are rotație liberă în jurul legăturii 6—7 (IIa și IIb). Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că în cristal există numai forma alungită; în soluție se stabilește un echilibru între cele două forme. Tachisterolul este izomerul *trans* al precalciferolului (la legătura 6—7).

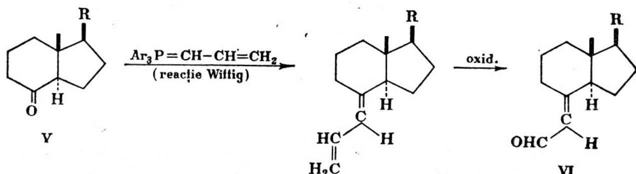


(În vitamina D_2, R = C_9H_{17}; în vitamina D_3, R = C_8H_{17})

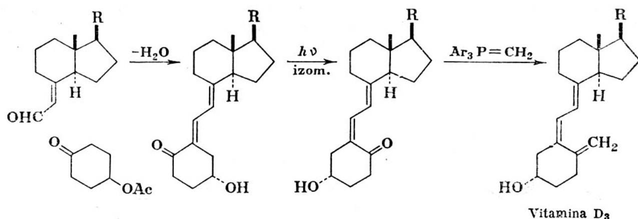
Sinteze parțiale ale vitaminelor D_2 și D_3 și o sinteză totală a vitaminei D_3 au fost realizate de H. H. Inhoffen (1959). Aceasta din urmă comportă mai multe etape: întîi sinteza (+)-8-metil-*trans*-hidrindanol-(4)-onei-(1) (III) și introducerea catenei laterale C_8H_{17}, conținînd un atom de carbon asimetric:



Alcoolul IV a fost oxidat la cetona corespunzătoare V, care a fost transformată în aldehida omoloagă VI, pe calea următoare ($R=C_8H_{17}$; $Ar=C_6H_5$):



Ultimele etape ale sintezei se desfășoară astfel:

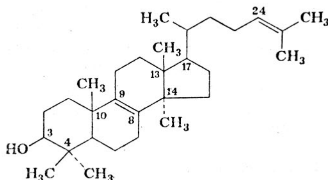


Vitamina D_3

Metil-steroli (Triterpenoide tetraciclice). Printre triterpenoidele tetraciclice se distinge o grupă de alcooli secundari cu schelet C_{30}, care se aseamănă mult prin proprietățile lor cu sterolii C_{27} și C_{28} (v. tabela 34, p. 863). Compuși din această clasă se găsesc alături de colesterol în porțiunea nesa-

ponificabilă din lanolină (grăsimea lînii de oaie) şi în multe plante, inclusiv în fungi. De steroli şi de triterpenoidele pentaciclice, compuşii aceştia se deosebesc prin comportarea lor la dehidrogenarea cu seleniu, care duce la 1,2,8-trimetilfenantren (în timp ce sterolii dau metilciclopenteno-fenantren, iar triterpenii pentaciclici dau derivaţi de picen, v. p. 843).

Lanosterolul, $C_{27}H_{50}O$, izolat întîi din lanolină se mai găseşte (alături de alţi steroli) în grăsimea drojdiei de bere. Structura lanosterolului a fost stabilită, prin degradări sistematice, de Jeger şi Ruzicka (1950—52). Remarcabil este faptul că cei şapte atomi de carbon asimetrici din lanosterol au aceeaşi configuraţie ca în colestanol, iar cele două duble legături ocupă aceleaşi poziţii în scheletul de carbon ca în zimosterol. Lanosterolul se deosebeşte de acest sterol din urmă prin trei grupe metil „suplimentare", în poziţiile 4 şi 14. Despre relaţiile biogenetice dintre aceşti steroli v. p. 904. Structura şi configuraţia lanosterolului au fost confirmate printr-o sinteză parţială a acestui compus pornind de la colesterol, cu ajutorul unor reacţii de metilare relativ simple (Woodward şi Barton, 1954). În consecinţă lanosterolul poate fi numit un trimetilcolestandienol sau un trimetilzimosterol.



Lanosterol

Zimosterolul, $C_{27}H_{44}O$, al doilea sterol în ordinea abundenţei din grăsimea drojdiei de bere, conţine două duble legături în aceeaşi poziţie ca ale lanosterolului, cu care este înrudit biogenetic (v. mai departe).

Alţi reprezentanţi ai clasei metil-sterolilor sînt *eufolul* şi *tirucalolul*, izolaţi din latexul unor specii de *euphorbia*, *damarendiolul* din răşina de damar etc.

2. HORMONI SEXUALI

Hormonii produşi de glandele sexuale (gonade) şi deversaţi de acestea, în concentraţii mici în sînge, determină dezvoltarea organelor sexuale la epoca pubertăţii şi funcţionarea lor normală mai tîrziu. De asemenea de ei depinde apariţia aşa-numitelor caractere sexuale secundare (v. mai jos).

Hormonii feminini sînt de două tipuri: *hormonul estrogen* (estradiolul) şi *hormonul gestogen* (progesterona); hormonul masculin sau *hormonul androgen* este de un singur tip (testosterona). Estradiolul, progesterona şi testosterona sînt hormonii primari produşi de gonade. Prin transformarea metabolică a acestora iau naştere derivaţi cu structură puţin modificată (estronă şi estriol din estradiol; androsteronă şi dehidroepiandrosteronă din testosteronă).

Aceşti compuşi au activitate hormonală mai slabă decît hormonii primari, dar au jucat un rol însemnat în cursul cercetării acestui domeniu, fiind descoperiţi înaintea hormonilor primari.

Producţia hormonilor sexuali în gonade este dirijată de *hormonii gonadotropi* (cu structură proteică, v. cap. „Proteine“) secretaţi la rîndul lor de lobul anterior al hipofizei.

Hormonii sexuali au fost descoperiţi în urma unor experienţe efectuate cu animale castrate. S-a observat întîi că transplantarea de glande sexuale luate de la indivizi de acelaşi sex sau de sex opus restabileşte anumite caractere sau funcţiuni sexuale, după specificul glandei. Mai tîrziu s-a constatat că injectarea extractelor de testicule sau de ovare produce acelaşi efect ca implantarea glandelor respective.

Principala dificultate în cercetarea hormonilor sexuali a rezidat în izolarea lor, aceşti compuşi apărînd în concentraţie mică în lichidele biologice sau în extractele glandelor. După izolarea hormonilor sexuali în stare pură şi recunoaşterea înrudirii lor structurale cu sterolii, stabilirea structurii lor a fost relativ uşoară.

Se ştie de mult că testiculele sînt glande cu secreţie internă. La animale infantile castrate, organele sexuale nu se dezvoltă; după castrarea animalelor adulte, organele sexuale se atrofiază. Totodată dispar şi caracterele sexuale secundare, cum sînt creasta şi bărbia cocoşului, coloraţia frumoasă a pielii („haina de nuntă“) a anumitor peşti, pilozitatea şi vocea gravă a bărbatului etc. Dacă se injectează extract de testicule unui animal castrat, organele sexuale se dezvoltă normal şi reapar caracterele sexuale secundare. S-a tras de aici concluzia că testiculele produc un hormon care determină apariţia caracterelor sexuale secundare.

Creşterea crestei cocoşului a fost utilizată ca metodă cantitativă pentru dozarea concentraţiei hormonului masculin în diverse lichide biologice sau pentru a compara între ele eficacităţile diverşilor hormoni masculini. Pentru aceasta se injectează substanţele respective, în cantităţi exact controlate, unor claponi şi se determină, prin fotografiere şi planimetrare, creşterea suprafeţei crestei („testul crestei de cocoş“).

Hormonul produs de testicule se revarsă în sînge şi apoi se elimină, modificat în parte, prin urină.

Prin ablaţia ovarelor şi tratarea animalelor castrate cu extracte ovariene, s-a putut dovedi, mai demult, că ovarul produce hormoni.

Funcţiunea de secreţie internă a ovarului se exercită în două faze consecutive, care se repetă la intervale regulate, în cicluri periodice. În prima fază a ciclului sexual, foliculul, organul generator al oului, produce un hormon care provoacă o dezvoltare şi o înmulţire a celulelor de la suprafaţa mucoasei uterului, făcînd-o aptă pentru primirea oului. Totodată se produc şi alte modificări cunoscute sub numele de estrum. Hormonul folicular estrogen este capabil să producă estrum, cînd este injectat unui şoarece femelă infantil, căruia i s-au îndepărtat ovarele. Această reacţie biologică serveşte pentru recunoaşterea hormonului folicular în diferite extracte organice sau pentru stabilirea acţiunii estrogene a substanţelor sintetice (testul lui Allen şi Doisy).

După ce foliculul ajunge la maturitate şi expulzează oul, el se transformă în corpul galben (corpus luteum), astfel numit din cauza marelui său conţinut în carotină. Corpul galben produce un alt hormon (gestogen), sub a cărui influenţă mucoasa uterului continuă să se dezvolte, devenind aptă pentru adăpostirea oului fecundat. Funcţiunea hormonului corpului galben rezidă deci în pregătirea şi conservarea sarcinii. Producţia acestui hormon (progesterona) continuă în primele patru luni ale sarcinii. În lipsa lui sarcina încetează. Dacă nu are loc o fecundare a oului, producţia hormonului corpului galben se opreşte după aprox. 14 zile şi o mare parte din mucoasa uterină este expulzată, în scurgerea menstruală. Apoi începe un nou ciclu sexual, prin dezvoltarea unui nou folicul.

Hormonul folicular guvernează, de asemenea, dezvoltarea normală a organelor genitale și apariția caracterelor sexuale secundare feminine: forma corpului, creșterea părului, vocea, dezvoltarea glandelor mamare, starea psihică etc. Dacă lipsește hormonul folicular la vîrstă tînără, organele sexuale rămîn într-un stadiu infantil.

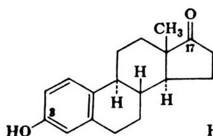
Injectarea hormonului folicular unui animal castrat provoacă estrum, după cum s-a spus mai sus. Dacă se injectează apoi acestui animal hormonul din corpus luteum, se realizează artificial un ciclu sexual complet.

Ca și în cazul hormonilor masculini, calea normală de excreție a hormonilor feminini este urina. În timpul sarcinii, producția de hormoni este mult mărită. Urina de iapă însărcinată este un material deosebit de bogat în hormoni foliculari (pînă la 10 mg la un litru) și servește la izolarea acestora.

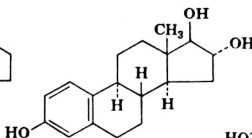
S-a constatat că multe substanțe sintetice, cum sînt unii derivați ai stilbenului, au efect estrogen. Efectul hormonului folicular nu este deci strict specific, cum este acela al hormonului din corpul galben.

Hormoni estrogeni

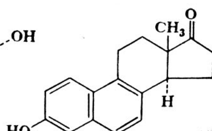
În urma constatării că urina de femeie gravidă conține, în concentrație mică, un estrogen, s-a izolat din acest material *estrona* pură, cristalizată (Butenandt și simultan Doisy, 1929). Un al doilea hormon cu efect similar, dar mai slab, *estriolul*, a fost identificat puțin timp mai tîrziu tot în urina umană (Marrian, 1930). Din urina de iapă însărcinată au fost apoi izolați, cu ajutorul reactivului Girard T (vol. I), în afară de estronă, alți doi hormoni estrogeni, mai săraci în hidrogen și mai puțin activi, *equilenina* și *equilina* (A. Girard, 1932). Toate aceste substanțe se caracterizează prin puncte de topire nete și sînt optic active (estrona: p. t. 259°; $[\alpha]_D +170°$).



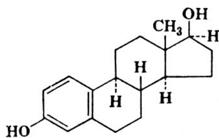
Estronă



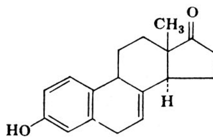
Estriol



Equilenină



Estradiol (Estradiol-17β)



Equilină

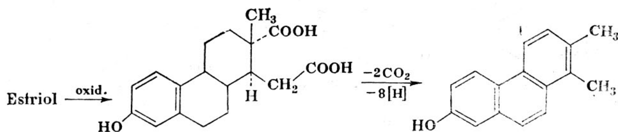
Estrona se găsește în urină, în cea mai mare parte esterificată cu acid sulfuric; estriolul este cuplat cu acid glucuronic. Acidul estriol-glucuronic este complet inactiv; acidul estron-sulfuric are numai o activitate fiziologică redusă. S-ar părea că organismul se folosește de esterificarea acestor hormoni, ca de un mijloc de apărare împotriva acțiunii marilor cantități de hormoni produși în timpul sarcinii. În cursul operațiilor de izolare, esterii aceștia sînt întîi supuși unei hidrolize acide, cu scopul liberării hormonilor.

Hormonii estrogeni menționați mai sus, izolați din urină, sînt produși de degradare metabolică. Hormonul primar, mult mai activ decît estrona, a fost izolat din ovare de scroafă (12 mg din 4 tone de ovare) și numit *estradiol* (Doisy, 1936). Înainte de a fi fost izolat din ovare, estradiolul a fost preparat din estronă, prin hidrogenare catalitică. Mai tîrziu a fost identificat și în urină. (Estradiolul-17β natural se topește la 178°; $[\alpha]_D$ +81°.) Monobenzoatul estradiolului (la grupa fenolică) se utilizează în terapie (Progynon B).

Structura hormonilor estrogeni. Din formula moleculară a estronei, $C_{18}H_{22}O_2$, și din faptul că această combinație conține trei legături duble (ceea ce s-a stabilit prin hidrogenare și prin determinarea refracției moleculare), rezultă că în molecula estronei sînt conținute patru cicluri. S-a bănuit, de aceea, înrudirea ei cu steroidele (Butenandt, 1932).

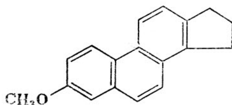
Unul dintre atomii de oxigen ai estronei aparține unei grupe cetonice, celălalt unei grupe OH fenolice.

Estriolul a fost transformat, prin eliminare de apă cu bisulfat de potasiu, în estronă. De aici urmează că cele două combinații au un schelet identic. Prin topire cu KOH estriolul dă un acid dicarboxilic, *acidul* (+)-*trans-marrianolic* care, dehidrogenat cu seleniu, trece în hidroxi-dimetil-fenantren (totodată are loc și decarboxilare):

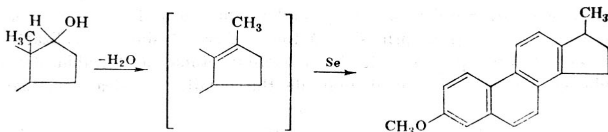


Prin metilarea grupei fenolice din estronă și reducerea grupei CO pînă la CH_2, după Kijner-Wolff, se obține desoxiestrona (ca eter metilic). Prin supunerea acestui produs unei dehidrogenări cu seleniu, se formează 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenul, cu formula de mai jos. De aici urmează, pe de

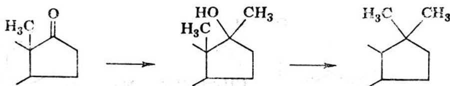
o parte, că molecula conţine patru cicluri, pe de altă parte, că grupa OH se află în poziţia 3, la fel ca în celelalte steroide.



După cum se vede, în cursul dehidrogenării de mai sus, cu seleniu, grupa CH_3 din poziţia 13 se elimină. La dehidrogenarea dihidroestronei (estradiolul), această grupă metil migrează însă în poziţia 17, printr-o transpoziţie de tip Wagner-Meerwein, obţinîndu-se un derivat al 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului, metilat în nucleul ciclopentanic:



Dacă se tratează eterul metilic al estronei (şi la fel al equilinei sau al equileninei) întîi cu iodură de metil-magneziu şi se dehidrogenează apoi alcoolul terţiar obţinut, cu seleniu, se obţine dimetil-derivatul 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului (J. W. Cook):



După cum se vede, în reacţiile de dehidrogenare cu seleniu, grupa metil angulară, legată de C^{13}, se mută la C^{17}, în locul ocupat înainte de grupa cetonică. Caracterul fenolic al hormonilor estrogeni dovedeşte că inelul A este aromatic (iar în cazul equileninei, că inelele A şi B sînt naftalinice). În consecinţă, metilul angular de la C^{10}, prezent în toate celelalte steroide, lipseşte în estrogeni; la fel lipseşte şi catena laterală legată de C^{17}.

Inelele C/D sînt legate *trans*, căci prin deschiderea inelului D se formează acidul (+)-*trans*-marrianolic; aşadar, metilul de la C^{13} are orientare β, iar hidrogenul de la C^{14} are orientare α, ca în celelalte steroide.

Prin hidrogenarea grupei cetonice a estronei se obţin cei doi estradioli epimeri 17α şi 17β:

Estradiol-17β Estradiol-17α

Dacă se efectuează hidrogenarea în mediu bazic, sau cu hidrură de litiu-aluminiu, se formează aproape numai estradiolul-17β, identic cu hormonul estrogen natural din ovare. Activitatea estrogenă a estradiolului-17α este de 40 de ori mai mică decît a epimerului său.

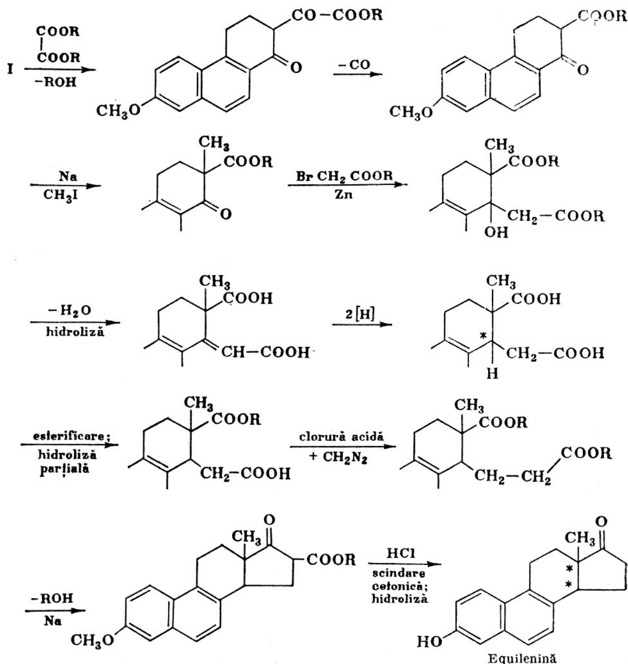
Sinteze totale. Equilenina este primul produs natural din clasa steroidelor, care a fost obţinut prin sinteză totală. Această sinteză, realizată de Bachmann (1939), porneşte de la o metoxi-cetonă a tetrahidrofenantrenului (I), sintetizată mai demult de Butenandt, pe calea următoare:

Acid Cleve → 5-Amino-2-hidroxinaftalină → Aminonerolină

$\xrightarrow[HI]{diazotare}$ + $O{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$ $\xrightarrow{Mg}$

$\xrightarrow{+2[H]}$ Acid metoxinaftil-butiric $\xrightarrow{-H_2O}$ Metoxi-ceto-tetrahidrofenantren (I)

Sinteza lui Bachmann pornește de la această cetonă (I) cu schelet fenantrenic; ea se condensează întîi, în prezența sodiului, cu esterul acidului oxalic și se transformă apoi în modul următor ($R = CH_3$):

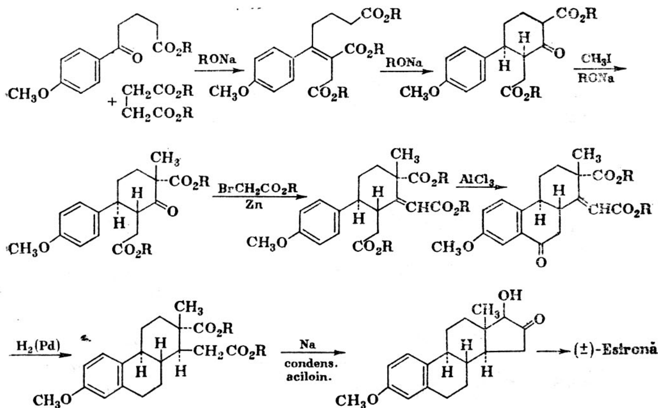


Equilenină

Equilenina conține doi atomi de carbon asimetrici; există deci patru enantiomeri ai acestei combinații, formînd doi racemici. Pentru obținerea acestora, acidul dicarboxilic saturat (însemnat cu o steluță) a fost separat în doi izomeri *cis* și *trans*. Fiecare dintre ei a fost apoi prelucrat separat. Din izomerul cu configurația *trans*, s-a obținut ($\pm$)-equilenina; din izomerul *cis*, s-a obținut ($\pm$)-izoequilenina. Fiecare dintre acești racemici a fost scin-

dat, prin esterificare cu acidul (—)-mentoxiacetic, în enantiomeri, care au fost obţinuţi astfel în stare pură. Unul dintre ei, (+)-equilenina, este identic cu produsul natural.

Estrona a fost sintetizată întîi de Anner şi Miescher (1948) şi apoi, pe mai multe căi, de W. S. Johnson (1950—1956). Redăm aici schematic una dintre aceste sinteze din urmă ($R = C_2H_5$):

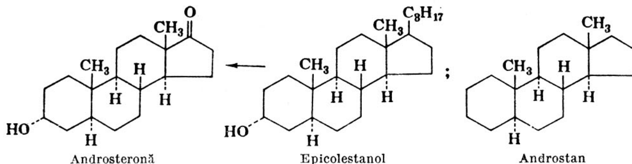


Hormoni androgeni

Androsterona, $C_{19}H_{30}O_2$, p. t. 183°, $[\alpha]_D$ +94°, a fost izolată prima oară din urină (15 mg androsteronă cristalizată, din 15 000 l urină). Comportarea substanţei este aceea a unei hidroxi-cetone, iar formula moleculară indică prezenţa a patru cicluri. Pe baza acestor date şi a înrudirii bănuite cu hormonii estrogeni, Butenandt (1932) a sugerat formula de structură a androsteronei.

Formula aceasta a fost confirmată prin sinteza parţială a androsteronei, realizată prin oxidarea cu acid cromic a epicolestanolului (v. acolo), protejat prin acetilare la grupa hidroxil de la C^3; se obţine (cu randament

foarte mic) acetatul androsteronei şi din el, prin saponificare, androsterona (Ruzicka, 1934):



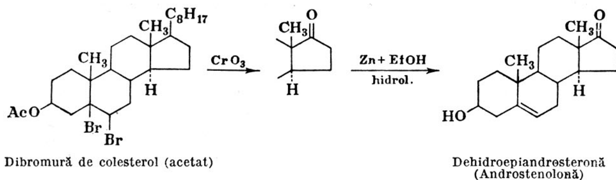
Androsteronă Epicolestanol Androstan

Din această sinteză rezultă că hidrocarbura de bază a androsteronei, *androstanul*, are configuraţia colestanului şi face deci parte din seria *alo* (inele A/B *trans*, B/C *trans*, C/D *trans*); grupa HO de la C^3 are orientarea α, opusă aceleia din colesterol, dar aceeaşi ca în acidul colic (p. 870).

Prin oxidarea acetatului colestanolului cu acid cromic, se obţine în mod similar *epiandrosterona* (C^3-β). Aceasta are o activitate androgenă de circa şapte ori mai slabă decît androsterona. Oxidaţi cu acid cromic, acetaţii coprostanolului şi epicoprostanolului dau ceilalţi doi stereoizomeri ai androsteronei cu scheletul coprostanului, ambii fără activitate androgenă în testucrestei de cocoş.

Dehidroepiandrosterona (androstenolona), $C_{19}H_{28}O_2$, un alt hormon androgen, a fost de asemenea izolat din urină (Butenandt, 1934). Compusul acesta diferă de androsteronă prin prezenţa unei duble legături C^5—C^6 şi configuraţia β a grupei HO de la C^3. Activitatea androgenă este de două ori mai slabă decît a androsteronei.

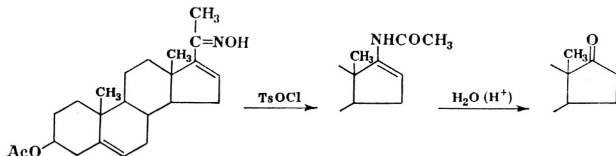
Formula dehidroepiandrosteronei rezultă din faptul că acest compus se formează la oxidarea cu acid cromic a dibromurii de colesterol acetilată la grupa OH şi eliminarea bromului cu zinc şi etanol (Butenandt; Ruzicka, 1935):



Dibromură de colesterol (acetat) Dehidroepiandrosteronă (Androstenolonă)

Cu tot randamentul mic al acestei reacţii (circa 6%), ea a fost la început singura cale pentru obţinerea dehidroepiandrosteronei. Fiind o materie primă preţioasă pentru sinteza mai multor hormoni steroizi (v. mai departe), dehidroepiandrosterona se fabrică astăzi prin mai multe procedee, care pornesc

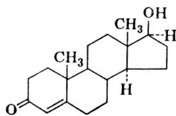
de la steroide naturale, mai ușor accesibile. Unul dintre acestea pornește de la 16-dehidropregnenolonă (obținută, la rîndul ei, din diosgenină, v. p. 903) și parcurge următoarele reacții, care cuprind o transpoziție Beckmann și hidroliza enaminei rezultate:



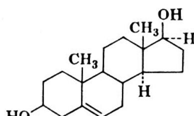
Testosterona, $C_{19}H_{28}O_2$, p. t. 155°, $[\alpha]_D$ +109°. Prin încercări biologice comparative s-a stabilit că extractele de testicule conțin o substanță cu activitate androgenă mai puternică decît androsterona. Pe de altă parte s-a observat că extractul testicular își pierde complet activitatea androgenă cînd este încălzit cu alcalii, în timp ce hormonii androgeni izolați din urină nu sînt modificați de alcalii. S-a dedus de aici că hormonul conținut în țesutul testicular este diferit de hormonul izolat din urină, care întocmai ca și în cazul estrogenilor este un produs de transformare metabolică a hormonului primar.

Hormonul din testicule a fost izolat în stare pură, cristalizat, de Laqueur (1935) (10 mg hormon din 100 kg țesut testicular) și numit *testosteronă*. Testosterona este de 7—10 ori mai activă decît androsterona.

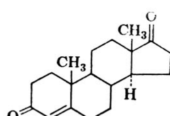
Structura testosteronei a fost stabilită pe baza relațiilor ei cu dehidroepiandrosterona. Sînt mai multe căi prin care acest compus poate fi transformat în testosteronă. O primă cale (Butenandt; Ruzicka, 1935) constă în hidrogenarea 3-acetatului de dehidroepiandrosteronă la 3-acetatul de androstendiol-(3β-17β-Δ^5), benzoilarea grupei 17β-OH, hidroliza grupei acetil de la 3β-OH, oxidarea acestei grupe cu CrO_3 (însoțită de deplasarea duble legături la Δ^4; comparați cu p. 866) și îndepărtarea grupei benzoil.



Testosteronă



Androstendiol



Androstendionă

O altă metodă pornește de la *androstendionă*, un compus care se obține ușor din dehidroepiandrosteronă, prin oxidare după Oppenauer. Androstendiona se reduce selectiv la $O{=}C^{17}$, prin metoda Meerwein-Ponndorf-Verley

(cu *terț*-butoxid de aluminiu și alcool butilic secundar; Miescher, 1939) sau cu $NaBH_4$, dînd testosteronă. Cea mai simplă cale pentru a transforma dehidroepiandrosterona în testosteronă este cea biochimică: oxidare la androstendionă, prin agitare cu drojdie și oxigen și reducerea acestei dicetone la testosteronă, cu drojdie în condiții de fermentație. Cele două operații pot fi efectuate și într-o singură fază (rand. 81%) (Mamoli, 1938). Sinteza totală a testosteronei a fost realizată în cadrul sintezei generale a steroidelor (v. p. 878).

Testosterona poate fi transformată în numeroși derivați, între alții în hormonii estrogeni: estradiol, (+)-estronă și (+)-equilenină. Din urină și din extractul testicular au fost izolați și alți cîțiva compuși cu activitate androgenă slabă, ce nu prezintă un interes deosebit. Testosterona se utilizează în medicină, sub forma propionatului-C^{17}.

Hormonul gestogen

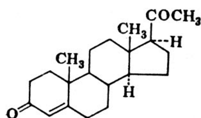
În urma unor cercetări biologice care au dovedit prezența unui hormon gestogen în „corpul galben" din ovare s-a procedat la izolarea acestui hormon. Această izolare, deosebit de grea, a fost realizată aproape simultan de către patru grupe de cercetători (A. Butenandt; W. M. Allen; H. K. Slotta și A. Wettstein, 1934). Una din aceste grupe a prelucrat extractul obținut din ovarele a 50 000 scroafe, din care s-au obținut 20 mg progesteronă cristalizată.

Progesterona, $C_{21}H_{30}O_2$, cristalizează în două forme polimorfe, p. t. 128° și 122°, $[\alpha]_D$ +192°, ambele la fel de active. Progesterona are proprietățile unei dicetone mononesaturate. Din spectrul de absorbție (λ_{max} la 250 mμ) rezultă că dubla legătură este conjugată cu una din grupele CO, iar cercetarea cristalelor cu raze X indică o structură steroidă. Formula progesteronei (propusă de Slotta, 1934) a fost dovedită (Butenandt, 1934) prin sinteză parțială.

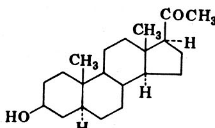
Împreună cu progesterona a fost izolată, din ovare, o *hidroxi-cetonă saturată*, $C_{21}H_{34}O_2$, fără activitate fiziologică (alopregnanol-3β-onă-20). Această cetonă a fost izolată și din urină. Tot din urină de femeie gravidă a mai fost izolat un diol saturat inactiv, *pregnandiolul*, $C_{21}H_{36}O_2$. Pregnandiolul este un produs de transformare metabolică a progesteronei, căci el dispare din urină în momentul cînd producția de progesteronă din ovare încetează.

Hidroxi-cetona saturată și pregnandiolul, menționați mai sus, dau prin oxidare două dicetone izomere. Acestea se deosebesc prin configurația atomilor C^5 și C^3. S-a dedus de aici că hidroxi-cetona $C_{21}H_{34}O_2$ și pregnandiolul provin ambii din progesteronă, prin hidrogenare biologică, adiția hidrogenului

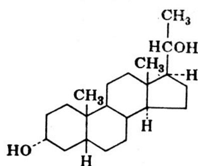
putîndu-se efectua astfel încît $H-C^5$ să apară o dată în *cis*, altă dată în *trans*, față de CH_3-C^{10}.



Progesteronă

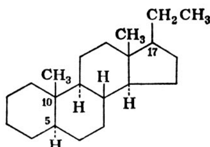


Hidroxi-cetona, $C_{21}H_{34}O_2$
(Alopregnanol-3β-onă-20)

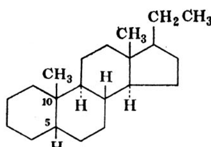


Pregnandiol
(Pregnan-3α-20α-diol)

Cele două hidrocarburi de bază ale acestor compuși sînt deci *alopregnanul* și *pregnanul* corespunzînd colestanului și coprostanului.



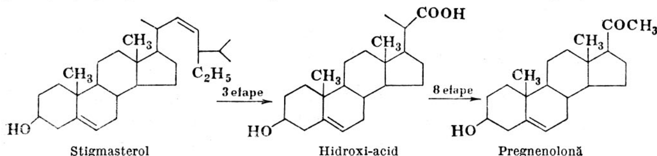
Alopregnan



Pregnan

Sinteze parțiale. Progesterona este un intermediar folosit în sinteza parțială a multor hormoni, în special hormoni corticosteroizi. De aceea au fost puse la punct metode practice de sinteză din stigmasterol, ergosterol și diosgenină.

O primă sinteză a progesteronei a fost efectuată pornindu-se de la *stigmasterol.* Acesta adiționează brom la dubla legătură din nucleul B; prin ozonizarea dibromurii obținute (acetilată la $HO-C^3$), eliminarea bromului (cu zinc și etanol) și a grupei acetil (prin hidroliză) se obține un hidroxi-acid nesaturat (acidul 3β-hidroxi-Δ^5-bisnorcolenic). Acesta a fost transformat (după protejarea grupelor oxidabile) prin metoda Barbier-Wieland în *pregnenolonă :*

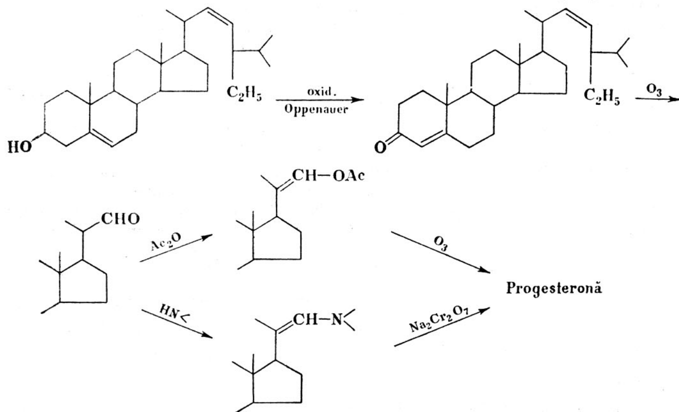


Stigmasterol Hidroxi-acid Pregnenolonă

Pregnenolona a fost apoi oxidată prin diferite metode (cu deplasarea dublei legături de la Δ^5 la Δ^4; v. la colesterol) dînd progesteronă (Butenandt, 1934; Fernholz, 1934; Oppenauer, 1937).

În procedeul mai nou se face o oxidare Oppenauer (v. vol. I), prin care se transformă grupa $HO-C^3$ în $O=C^3$, avînd loc totodată deplasarea

dublei legături de la Δ^5 la Δ^4 (conjugare cu grupa CO). Se rupe apoi catena laterală prin ozonizare şi se obţine o aldehidă. Aceasta dă, prin tratare cu anhidridă acetică, acetatul formei enolice, a cărui ozonoliză duce la progesteronă:



Aldehida poate fi transformată în enamină (v. vol. I), prin tratare cu o amină secundară (de ex. piperidină) şi apoi oxidată cu $Na_2Cr_2O_7$.

Cea mai practică sinteză a progesteronei porneşte de la diosgenină, de la care se ajunge, în patru etape, la pregnenolonă (v. p. 903); din aceasta, prin oxidare Oppenauer, se obţine progesterona.

Progesterona necesită pentru a-şi exercita activitatea hormonală doze mult mai mari decît ceilalţi hormoni sexuali. O altă deosebire constă în specificitatea ei mult mai pronunţată: nici unul din compuşii cu structură asemănătoare cu a progesteronei, izolaţi din ovare sau urină, nu posedă activitate gestogenă. În schimb unii derivaţi sintetici înrudiţi sînt dotaţi cu o astfel de activitate, de ex. Δ^{11}-progesterona (de trei ori mai activă), 17α-etiniltestosterona (obţinută din dehidroepiandrosteronă şi acetilenă) (mult mai activă, pe cale bucală, decît progesterona) şi 19-norprogesterona (fără metil la C^{10}) (la fel de activă ca progesterona).

Progesterona este sintetizată, de organism, din colesterol. După ingestie de colesterol marcat cu deuteriu, s-a găsit, în urina unei femei gravide, pregnandiol deuterat. Pregnandiolul este conţinut în urină sub forma compusului cuplat cu acid glucuronic.

3. HORMONI CORTICOSTEROIZI

Glandele cu secreţie internă, numite capsule suprarenale, posedă două regiuni cu funcţie distinctă: măduva, care secretă adrenalină (v. acolo) şi scoarţa sau cortexul, care secretă un amestec de hormoni steroizi indispensabili vieţii. Îndepărtarea glandelor suprarenale, la şobolan, cîine, cobai etc. este urmată de moartea animalului, după puţine zile. Maladia lu Addison, datorită unei producţii insuficiente de hormoni corticosteroizi, de obicei în

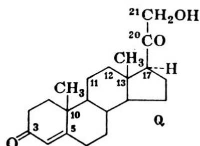
urma unei infecţii tuberculoase, se manifestă, între altele, prin modificări în metabolismul hidraţilor de carbon şi prin tulburări în bilanţul electroliţilor şi al apei în întregul organism (scăderea conţinutului în sodiu şi creşterea conţinutului în potasiu). Se mai observă creşterea ureei în sînge, slăbiciune musculară şi pigmentarea pielii în părţile expuse luminii. Prin injectare periodică de extracte adrenocorticale, animalele lipsite de capsule suprarenale pot fi menţinute în viaţă un timp indefinit. Acesta este unul din „testurile" utilizate pentru determinarea activităţii corticosteroide a unei substanţe sau a unui extract.

Producţia de hormoni corticosteroizi este stimulată de hormonul adrenocorticotrop (ACTH), secretat de lobul anterior al hipofizei.

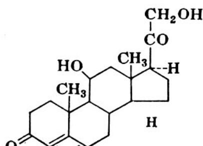
Prin folosirea unor metode eficace de separare, a fost posibil să se izoleze din extractele de cortex suprarenal 29 substanţe cristalizate cu structură steroidă şi cîteva substanţe din alte clase. Metodele folosite, care trebuie să ţină seamă de sensibilitatea acestor compuşi faţă de agenţii chimici, se bazează între altele pe separarea cetonelor de compuşii necetonici cu reactivul Girard-Săndulescu T şi cromatografierea acetaţilor.

Cercetarea extractelor adrenocorticale a fost începută, în 1935, simultan de trei grupe de cercetători, conduse de T. Reichstein, A. C. Kendall şi O. Wintersteiner cu J. Pfiffner. Fiecare din aceste grupe a desemnat substanţele izolate prin litere. Indicaţiile folosite în cele ce urmează sînt cele introduse de Reichstein (afară de cîteva excepţii). Mai tîrziu s-au dat nume unora dintre compuşii mai importanţi. Astfel compusul E al lui Kendall, identic cu compusul F al lui Reichstein, a fost numit cortizonă etc.

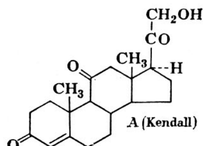
Compuşi cu activitate corticosteroidă. Din cei 29 compuşi izolaţi din extractul adrenocortical, numai 7 au proprietatea de a menţine în viaţă animale cu glandele suprarenale extirpate.



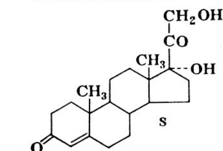
Cortexonă
(Desoxicorticosteronă)



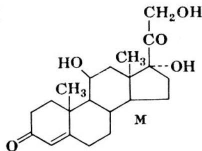
Corticosteronă



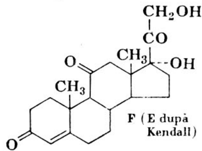
11-Dehidrocorticosteronă



Cortexolonă
(17-Hidroxi-desoxicorticosteronă)



Cortizol (Hidrocortizonă)
(17-Hidroxicorticosteronă)



Cortizonă (17-Hidroxi-11-dehidrocorticosteronă)

Cel de-al şaptelea hormon, izolat mult după ceilalţi (1954), *aldosterona*, are o structură analoagă cu a corticosteronei, de care se deosebeşte prin

aceea că metilul angular legat de C^{13} este înlocuit printr-o grupă aldehidică, CHO.

Cortizolul și *cortizona*, în special cortizolul, influențează metabolismul hidraților de carbon (acțiune glucocorticoidă), mărind concentrația glucozei în sînge și depunerea glicogenului în ficat (efect antagonist insulinei). Cortizolul (numit și *hidrocortizonă*) este hormonul corticosteroid principal, fiind produs în cantitate mult mai mare decît ceilalți hormoni. *Cortexona*, *cortexolona* și, în special, *aldosterona* reglementează bilanțul electroliților în organism (acțiune mineralocorticoidă), favorizînd reținerea ionilor Na^+, Cl^- și a apei și eliminarea ionilor K^+.

Pe lîngă aceste efecte, cortizona, cortizolul și unii derivați ai lor posedă o remarcabilă acțiune antiinflamatorie și antialergică dovedindu-se medicamente deosebit de eficace în combaterea artritei reumatice și a multor altor afecțiuni. Datorită acestor aplicații practice, cercetarea hormonilor corticosteroizi a atins o amploare neobișnuită.

Printre *compușii inactivi*, izolați din extracte adrenocorticale, se numără colesterolul, (+)-estrona și trei steroide C_{19} (fără catenă laterală la C^{17}), printre care și adrenosterona. Ceilalți 17 compuși (dintre care face parte și progesterona) sînt steroide C_{21} (și au deci același schelet ca substanțele active); majoritatea acestora au un schelet de *alopregnan*. Compușii C_{21} inactivi sînt produși de reducere, iar compușii din grupa C_{19} sînt produși de oxidare ai hormonilor cu activitate corticosteroidă.

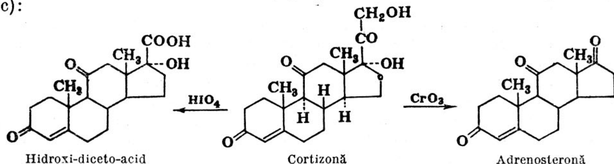
Structură. 1. Toți hormonii corticosteroizi posedă o grupă cetonică la C^3 și o dublă legătură $C^4{-}C^5$, la fel ca testosterona și progesterona; de asemenea toți posedă o grupă cetolică, $-CO-CH_2OH$, în poziția 17β. Compușii din rîndul de formule scris întîi diferă între ei prin gradul de oxidare la C^{11}; la fel și cei din rîndul de jos. Aceștia din urmă conțin, în poziția 17α, o grupă HO care lipsește primilor.

Grupa HO de la C^{11} are, în steroidele naturale care posedă această grupă, orientarea β. Avînd aceeași orientare ca metilul angular vecin, ea este puternic împiedicată steric. De aceea, această grupă nu poate fi acetilată, în timp ce epimerii (sintetici) cu $HO{-}C^{11}$-α se acetilează ușor. Pe de altă parte, steroidele cu $HO{-}C^{11}$-β elimină ușor apă sub acțiunea acizilor (eliminare *trans*, cu formarea unei duble legături $C^9{-}C^{11}$), în timp ce epimerii α se deshidratează numai în condiții forțate. Grupa CO de la C^{11} nu reacționează cu hidroxilamina, nici cu hidrazina.

2. Înrudirea diferiților hormoni între ei (și cu substanțele inactive izolate din extractul glandular) a fost stabilită prin transformări reciproce. Astfel cortizolul, tratat cu anhidridă acetică, se acetilează la $HO{-}C^{21}$. Acetilderivatul astfel obținut dă prin oxidare cu acid cromic (urmată de hidroliza grupei acetil) cortizonă (v. formulele de la pagina precedentă). În mod similar corticosterona a fost transformată în 11-dehidrocorticosteronă.

3. Structura scheletului ciclic a fost determinată prin reacții de degradare oxidativă. Așa de exemplu cortizona oxidată cu acid periodic dă un hidroxi-diceto-acid, dovedindu-se astfel prezența unei grupe OH la C^{17} (după cum se știe, oxidarea cu acid periodic este caracteristică pentru legăturile $C(OH){-}C(OH)$ și $CO{-}C(OH)$). Prin oxidarea cortizonei cu acid cromic se obține o tricetonă, *adrenosterona* (în care însă numai două grupe CO dau

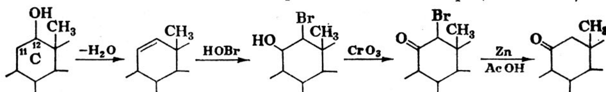
reacţiile caracteristice ale cetonelor, grupa CO de la C^{11} fiind împiedicată steric):



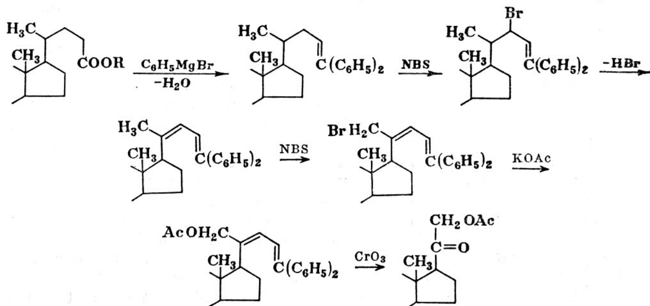
Hidrogenată la dubla legătură $C^4—C^5$ şi apoi la cele trei grupe CO adrenosterona trece în androstan. Printr-o serie mai lungă de transformări succesive, corticosterona a fost transformată în alopregnan şi în 3,20-pregnandionă, stabilindu-se astfel nu numai natura scheletului, ci şi poziţia a doi atomi de oxigen. Poziţia atomului de oxigen de la C^{11} a fost stabilită definitiv numai prin sinteze.

Sinteze parţiale. Deşi cortizona a fost obţinută şi printr-o sinteză totală (p. 878), pentru producerea acestui compus în cantităţi industriale nu pot fi luate în consideraţie, în prezent, decît sinteze parţiale bazate pe transformarea unor steroide naturale accesibile în cantităţi mai mari.

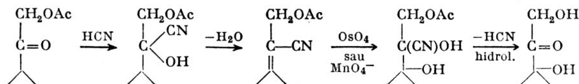
1. Primele procedee au pornit de la acidul desoxicolic (v. p. 870), care posedă o grupă $HO—C^{12}$. Pentru mutarea acestei grupe la C^{11} au fost folosite mai multe metode, dintre care una trece prin următoarele etape (Reichstein, 1943):



Scurtarea catenei laterale a fost efectuată printr-o succesiune de reacţii (metoda Meystre-Miescher, 1946, o perfecţionare a degradării după Barbier-Wieland) redată de următoarele formule (NBS = N-bromsuccinimidă):



Pentru introducerea hidroxilului la C^{17} au fost de asemenea puse la punct mai multe metode, de exemplu după Sarret (1948):



2. Un alt procedeu pentru obținerea cortizonei pornește de la *hecogenină*, un produs natural cu schelet steroidic, relativ ușor accesibil dintr-un deșeu industrial (p. 902). Metodele pentru transformarea hecogeninei în cortizonă prezintă analogie cu cele aplicate la acidul desoxicolic.

3. O descoperire importantă (Peterson, 1952), anume aceea că unele microorganisme, cum sînt mucegaiurile obișnuite din genul *mucor* (de ex. *Rhizopus nigricans* și *R. arrhizus* și unele ciuperci din genurile *Streptomyces* și *Aspergillus*), introduc oxidativ, cu randamente atingînd 80—90%, grupe OH la C^{11}-α, a deschis o cale nouă în acest domeniu. Cel mai indicat material pentru o sinteză a cortizonei prin această metodă este progesterona, a cărei sinteză din diosgenină a fost descrisă la pagina 895.

Derivați de cortizonă. Unii derivați ai cortizonei au activitate fiziologică mai puternică decît cortizona însăși și prezintă într-o măsură mai redusă efectele ei secundare nocive. Printre aceștia se numără *dehidrocortizona* sau *prednisona* (cu dublă legătură $C^1—C^2$) și alcoolul corespunzător (la C^{11}), *prednisolul*. Dehidrogenarea cortizonei la dehidrocortizonă se efectuează de asemenea cu ajutorul unor microorganisme (*Calonectaria, Corynebacterium symplex* etc.). 9α-*Fluorcortizona* (sub formă de acetat) este de circa zece ori mai activă decît cortizona în acțiunea sa glucocorticoidă și antiinflamatorie, dar în schimb are și o acțiune mineralocorticoidă nedorită.

4. GENINE (GLICOZIDE CARDIOTONICE. SAPONINE)

Glicozide cardiotonice. Sub acest nume se cuprind vreo 50 de compuși de origine vegetală, caracterizați printr-o puternică acțiune asupra mușchilor inimii. Plantele producătoare de glicozide cardiotonice fac parte din familiile *apocinaceelor*, *liliaceelor*, *ranunculaceelor* și *scrofulariaceelor*, crescînd în diverse regiuni ale globului. Compușii cu cea mai mare valoare terapeutică se extrag din plante aparținînd diferitelor genuri de *Digitalis*, cum sînt *Digitalis lanata* și degețelul roșu (*Digitalis purpurea*) crescînd în țara noastră. Mărgăritărelul *(Convalaria majalis)* conține de asemenea o glicozidă cardiotonică.

Administrate în doze mici, în cazuri de insuficiență cardiacă, glicozidele cardiotonice produc o descreștere a frecvenței și o creștere a intensității bătăilor inimii; în doze mai mari produc oprirea inimii în sistolă.

Glicozidele cardiotonice dau prin hidroliză acidă sau enzimatică zaharuri și agliconi cu structură steroidică; cei din urmă sînt numiți *genine.* Acțiunea cardiotonică este determinată în primul rînd de natura agliconilor, și anume de catena laterală lactonică a acestora, dar ea nu este independentă de natura

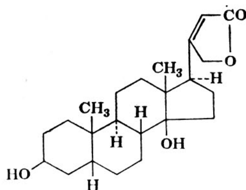
componentei zaharice; agliconii liberi sînt otrăvuri puternice, fără valoare terapeutică.

După izolarea primei glicozide cristalizate (digitalina) în stare relativ pură (Nativelle, 1869), structura glicozidelor cardiotonice a fost cercetată între alții de A. Windaus, W. A. Jacobs, A. Stoll, R. Tschesche, T. Reichstein și R. E. Marker. Glicozidele se extrag din plante cu metanol sau etanol de 70%. Aceeași plantă conține de obicei mai multe glicozide înrudite. Din cauza marii lor sensibilități față de acizi, baze și enzime, multe dintre glicozidele izolate la începutul studiului acestor compuși erau, în realitate, produși de hidroliză parțială sau de deshidratare a glicozidei originare.

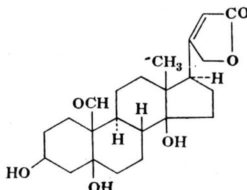
Cu excepția D-glucozei și L-ramnozei, de răspîndire universală, monozaharidele izolate din glicozidele cardiotonice sînt 6-desoxi- sau 2,6-didesoxi-hexoze (v. acolo), rar întîlnite în natură. În numeroase cazuri, aceste zaharuri sînt legate între ele ca di- sau trizaharide. Aceeași genină poate apărea în mai multe glicozide naturale.

Din *Digitalis lanata* au fost izolate trei glicozide, numite *digilanide A*, *B* și *C*. Genina celei dintîi este *digitoxigenina*, a celei de-a doua *gitoxigenina*, a celei de-a treia *digoxigenina*. Cele trei glicozide din *Strophanthus kombé*: *k-strofantozida*, *k-strofantina*-β și *cimarina* dau toate prin hidroliză aceeași genină, *strofantidina*, alături de o trizaharidă compusă din α-D-glucoză, β-D-glucoză și D-cimaroză (o 2,6-didesoxi-hexoză metilată la $HO-C^3$). Din *ouabaină* se obține *ouabagenina*, alături de ramnoză etc.

Geninele din această grupă au 23 atomi de carbon și diferă între ele prin numărul grupelor HO alcoolice. Cea mai simplă dintre ele, *digitoxigenina*, posedă același schelet de carbon ca acizii biliari, dar conține un atom de carbon mai puțin în catena laterală. Inelele A/B sînt legate *cis*, iar inelele B/C *trans*, ca în coprostan. Spre deosebire de steroli, inelele C/D sînt legate *cis*, așa încît grupa OH caracteristică, din poziția 14, are orientare β. Orientare β au: grupa $HO-C^3$, metilii angulari și catena laterală. În digoxigenină, grupa $HO-C^3$ are configurație α.



Digitoxigenină



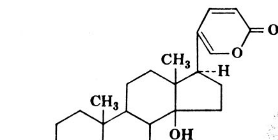
Strofantidină

Strofantidina se deosebește de digitoxigenină printr-o grupă HO-β suplimentară la C^5 și o grupă aldehidică, în locul metilului angular de la C^{10}. *Ouabagenina* conține o grupă de alcool primar, CH_2OH, în loc de CH_3 la C^{10} și cinci grupe HO, în pozițiile 1, 3, 5, 14 și 11 sau 12.

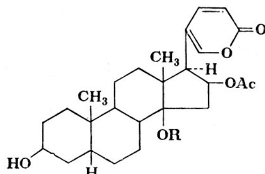
Caracteristică pentru toate geninele, din această clasă, este catena laterală modificată sub forma unui inel γ-lactonic α,β-nesaturat (α-angelica-lactonă, v. acolo).

Steroidele din ceapa de mare și din veninul broaștei rîioase posedă 24 atomi de carbon, atomul de carbon suplimentar fiind conținut în catena laterală care are structura unei δ-lactone dublu nesaturate.

Glicozida din varietatea albă a cepei de mare *(Scilla maritima)* se numește *scilaren A* (Stoll, 1933), aceea din varietatea roșie, *scilirosidă*. Ambele au acțiune cardiotonică, iar ultima este o otravă specifică pentru șobolani. Genina scilarenului A se numește *scilarenină*. Configurația scheletului este aceeași ca în geninele cardiotonice.



Scilaren A
(R = ramnozido-glucoză, $C_{12}H_{21}O_9$)



Bufotalină (R = H)
Bufotoxină (R = suberil-arginină)

Veninul broaștei rîioase europene *(Bufo vulgaris)* conține, în afară de adrenalină, colesterol, ergosterol și bufotenină (v. acolo), compuși înrudiți cu geninele, apărînd liberi sau cuplați cu suberil-arginină. Aceștia din urmă sînt numiți *bufotoxine*, iar steroidele (geninele) respective *bufogenine*. Un reprezentant tipic este bufotoxina, a cărei genină, bufotalina, este formulată mai sus.

Saponine steroidice. Se numesc *saponine*, o grupă de glicozide vegetale care au proprietatea de a forma cu apa o spumă abundentă și persistentă. (Glicozidele cardiotonice au și ele putere de spumegare, dar se clasifică separat datorită proprietăților lor fiziologice specifice și a structurii diferite.)

Saponinele sînt extrem de toxice cînd sînt introduse în sîngele unui animal, dar relativ inofensive luate pe cale bucală. Chiar în concentrație mică ele produc hemoliză, adică distrug celulele roșii ale sîngelui, liberînd hemoglobina. Această proprietate a saponinelor este probabil datorită proprietății lor foarte pronunțate de a se fixa pe suprafețele despărțitoare dintre faze și de a micșora tensiunea superficială a apei. Saponinele sînt foarte toxice pentru pești. Ele au unele utilizări în medicină și în stingătoare cu spumă.

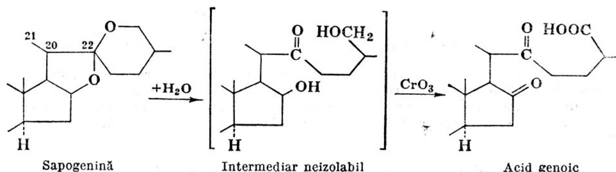
Agliconii saponinelor se numesc *sapogenine*. Saponinele (necardiotonice) se divid în două grupe, pe baza reacțiilor de dehidrogenare ale sapogeninelor respective: unele dau prin dehidrogenare cu seleniu naftalină și picen și posedă deci un schelet de triterpen pentaciclic (p. 843); celelalte dau prin dehidrogenare metil-ciclopenteno-fenantren (hidrocarbura lui Diels) și au deci un schelet steroidic. Ne ocupăm aici numai de acestea din urmă.

Extractul de digitală (din *D. purpurea*) conține, alături de glicozidele cardiotonice, saponine. Principala saponină din acest extract a fost numită *digitonină*; în cantitate mai mică, extractul mai conține și *gitonină*. Componenta zaharică a digitoninei conține cinci resturi de monozaharidă (două de glucoză, două de galactoză și unul de xiloză); gitonina conține patru resturi de monozaharide. Saponina din *D. lanata* se numește *tigonină*. Din rădăcina de sarsaparila (mexicană) s-a izolat *sarsasaponina*, din *Trillium errectum*, *trilarina* și *trilina*.

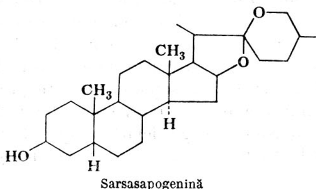
Saponinele formează compuși moleculari de adiție insolubili cu sterolii naturali. Această proprietate este deosebit de pronunțată la digitonină (v. p. 864) și este mult utilizată în chimia steroidelor.

Sapogeninele se obțin din saponine prin hidroliză acidă (*digitogenina* din digitonină, *sarsasapogenina* din sarsasaponină, *diosgenina* din trilarină, trilină și dioscină, *gitogenina* din gitonină, *tigogenina* din tigonină etc.).

Sapogeninele au toate un schelet compus din 27 atomi de carbon și apar în mai multe forme stereoizomere. Caracteristică este catena laterală spirocetalică; prin oxidare se formează *acidul genoic*, în care atomii de carbon au aceeași așezare ca în colesterol:



În sarsasapogenină, inelele A/B sînt legate *cis*, iar grupa $HO-C^3$ are orientare β:



Sarsasapogenină

Vom mai menționa pentru importanța ei industrială *hecogenina*, izolată din planta de sisal *(Agave sisalana)*, cultivată în Africa de răsărit și în alte regiuni tropicale pentru fibrele textile din frunzele ei. Hecogenina se izolează din deșeurile de la această fabricație și servește, după cum s-a mai spus, ca materie primă la fabricarea cortizonei. Structura hecogeninei coincide cu a sarsasapogeninei, de care se deosebește printr-o grupă CO la C^{12}.

O altă genină cu importanță industrială, *diosgenina*, se izolează din rădăcina unei specii de *Dioscorea*, crescînd spontan în mari cantități în Mexic. Prin acetoliză urmată de oxidare și hidrogenare, diosgenina trece în pregnenolonă (Marker, 1944), care se transformă apoi în progesteronă, în modul arătat înainte (p. 895):

Diosgenină

Acetoliză

CrO_3

AcOH

H_2 (Ni-Ra)

16-Dehidropregnenolonă (acetat)

Pregnenolonă (acetat)

Transformarea progesteronei în cortizonă comportă o oxidare microbiologică la C^{11} așa cum s-a arătat mai sus (p. 899).

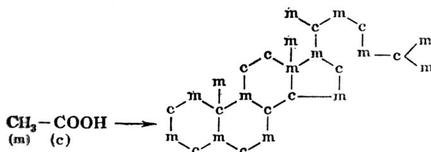
Biosinteza izoprenoidelor

Organismele vii realizează cu ajutorul enzimelor sinteze complicate, pe căi mult diferite de cele folosite de chimiști în laborator. Cunoașterea proceselor biosintetice a făcut în timpul din urmă progrese considerabile, în special grație utilizării moleculelor marcate (K. Bloch; J. W. Cornforth; F. Lynen, după 1950).

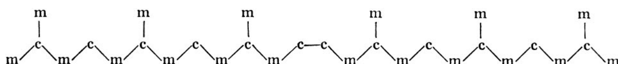
1. *Ionul acetat ca precursor al colesterolului*. S-a observat mai de mult (1937) că sterolii sintetizați de drojdie cultivată pe medii conținînd trideuteroacetat de sodiu posedă un conținut mare de deuteriu. Prin hrănirea unor animale (șoareci, șobolani) cu diferite substanțe marcate cu ^{14}C, printre care cu acetat de sodiu marcat la carbon ($^{14}CH_3COONa$ sau $CH_3{}^{14}COONa$), urmată de analiza colesterolului izolat după sacrificarea acestor animale, s-a stabilit că ionul de acetat este unica materie primă folosită de organisme pentru sinteza colesterolului. La aceeași concluzie au dus sinteze de colesterol *in vitro*, din acetat marcat și ficat de șobolan tăiat în felii sau mărunțit (homogenat de ficat) (unele din enzimele ce produc această sinteză neputîndu-se izola din țesut).

Colesterolul marcat izotopic, obținut pe aceste căi din acid acetic radioactiv, a fost apoi supus unor migăloase degradări, ajungîndu-se să se determine originea fiecărui atom de carbon din moleculă. După cum se vede din schema de mai jos, din cei 27 atomi de

carbon ai colesterolului, 15 provin din grupe metil, iar 12 din grupe carboxil ale acetatului:

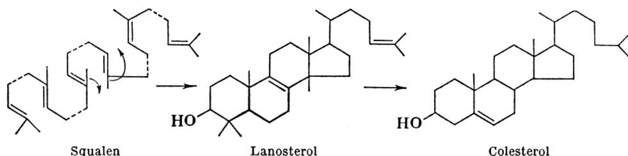


2. *Squalenul și lanosterolul ca precursori ai colesterolului.* S-a observat (1926) că șobolanii hrăniți cu squalen prezintă un conținut mărit de colesterol, în ficat. Prin hrănirea unor șobolani cu acetat marcat cu ^{14}C s-a putut izola, din ficatul acestor animale, squalen marcat. Pe de altă parte s-a stabilit că squalenul marcat este transformat de organismul șoarecelui în colesterol marcat. Prin degradări sistematice s-a stabilit apoi că distribuția atomilor de carbon, proveniți din metilul, respectiv din carboxilul acetatului inițial, în squalenul obținut pe cale biosintetică, este următoarea (Bloch, 1950):



După cum se vede, cele opt grupe metil ale squalenului provin din metili ai acetatului, iar în catenă alternează atomi de carbon proveniți din metil și din carboxil. Excepție fac numai cei doi atomi centrali, ceea ce confirmă rezultatele studiului chimic (inversarea succesiunii resturilor izoprenice la mijlocul moleculei, v. p. 842).

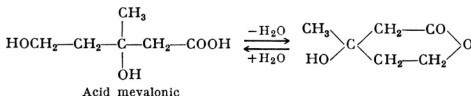
Dintre toate posibilitățile conform cărora ar putea avea loc ciclizarea squalenului în organism, numai următoarea duce la un nucleu steroidic cu aceeași distribuție a carbonilor metilici și carboxilici ca aceea constatată în colesterolul biosintetic. O asemenea ciclizare presupune rearanjarea a doi metili (de la C^{14} la C^{13} și de la C^{8} la C^{14}) și formarea *lanosterolului* ca produs primar al ciclizării (Woodward și Bloch, 1953):



Sînt numeroase dovezi în favoarea acestei scheme (care corespunde și regulii izoprenice). În anumite condiții (cu ficat de porc) transformarea biochimică a squalenului poate fi oprită la lanosterol. S-a dovedit (prin folosire de $H_2{}^{18}O$), că grupa HO a lanosterolului provine din apa ce servește ca dizolvant. Eliminarea celor trei grupe metil din lanosterol (C_{30}), pentru a ajunge la colesterol (C_{27}) este o reacție (enzimatică) oxidativă, în care se formează CO_2. Întîi se elimină CH_3 de la C^{14} și ia naștere 14-*desmetillanosterolul* din care sînt expulzați apoi și ceilalți doi metili, formîndu-se *zimosterol*. Acest sterol are aceeași configurație sterică, la toți atomii

asimetrici, ca lanosterolul şi colesterolul şi posedă o dublă legătură în aceeaşi poziţie (C^8-C^9) ca lanosterolul. Zimosterolul este produs de drojdie, din acetat, şi este transformat uşor *in vivo* (şobolan) şi *in vitro* (cu homogenat de ficat) în colesterol. Organismele vii posedă aşadar enzimele necesare tuturor acestor transformări.

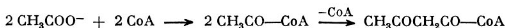
3. *Acidul mevalonic.* Cercetările întreprinse pentru descoperirea intermediarilor transformării acetatului în squalen au condus la izolarea (sub formă de lactonă) a acidului β,δ-dihidroxi-β-metilvalerianic, numit *acid mevalonic* (K. Folkers, 1956):

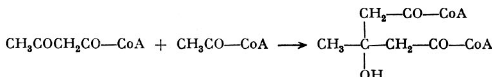


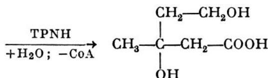
Structura acidului mevalonic a fost stabilită prin sinteză. De asemenea a fost sintetizat şi folosit în biosinteze acid mevalonic marcat cu ^{14}C sau ^{13}C, în diferite poziţii.

Prin incubare cu homogenat de ficat de şobolan, acidul (+)-mevalonic-$2^{14}C$ este transformat în colesterol, cu viteză mai mare decît ionul acetat şi cu randament aproape cantitativ. Pornindu-se de la acid mevalonic racemic, randamentul este numai jumătate; enzimele nu transformă decît unul din enantiomeri. În această sinteză, grupa carboxil a acidului mevalonic este eliminată ca CO_2. Acidul mevalonic a mai fost incorporat, pe cale biochimică, în mono- şi în triterpeni, în squalen, în carotinoide şi în cauciuc, dovedindu-se astfel că este un intermediar esenţial în biosinteza tuturor izoprenoidelor.

În organismele vii, acidul mevalonic se formează din acetat sub acţiunea unor enzime (proteine specifice) şi a coenzimei A (CoA) (p. 758). Se formează întîi acetil-coenzima A, care se transformă în acetoacetil-coenzima A (vol. I), iar aceasta trece în β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A. Reducerea la acid mevalonic are loc pe socoteala trifosfopiridin-dinucleotidei hidrogenate (TPNH; v. p. 757).



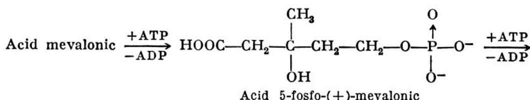


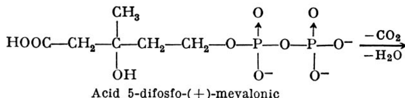


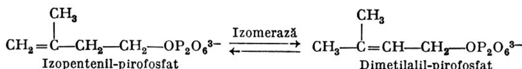
Sinteza acidului mevalonic se leagă deci, prin ionul acetat şi coenzima A, de metabolismul hidraţilor de carbon. O altă sursă, mai puţin importantă, de acid mevalonic este leucina provenită din proteine (leucină → izovalerianil-CoA → β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA).

4. *Acidul izopentenil-pirofosforic.* Pentru transformarea acidului mevalonic în izoprenoide sînt necesare enzime (care se găsesc în ficat şi în drojdie), acid adenosin-trifosforic (ATP), trifosfopiridin-dinucleotidă hidrogenată (TPNH) şi ioni Mg^{2+}. Prin alegerea condiţiilor de reacţie şi inhibarea sau eliminarea unora din componentele acestui sistem catalitic complex,

a fost posibil să se identifice principalii intermediari ai acestei transformări, care decurge, în prima ei etapă, astfel (K. Bloch; F. Lynen, 1958):

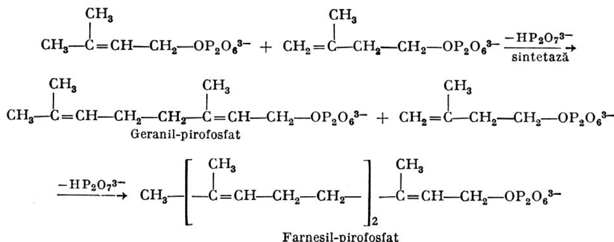






S-a stabilit apoi că izopentenil-pirofosfatul („izoprenul activ") este punctul de plecare al biosintezelor tuturor izoprenoidelor, verificîndu-se astfel în fapt ipoteza care a stat la baza regulii izoprenice a lui Ruzicka. Astfel, izopentenil-pirofosfatul sintetic, marcat cu ^{14}C la C^1, este transformat de enzimele din ficat în colesterol şi trece prin incubare cu latex de păpădie *(Taraxacum kok-saghiz)* în cauciuc radioactiv.

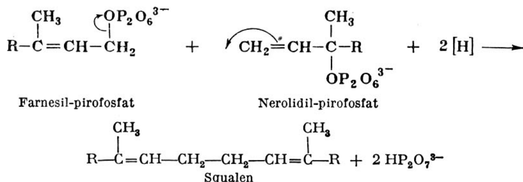
Cu ajutorul unor enzime purificate, izolate din drojdie, au putut fi captaţi şi primii intermediari ai acestor sinteze. Astfel, sub acţiunea unei *izomeraze,* izopentenil-pirofosfatul trece în dimetilalil-pirofosfat (v. formula mai sus). Acesta se condensează sub acţiunea unei alte enzime, *sintetaza,* cu una, respectiv două molecule de izopentenil-pirofosfat, dînd *geranil-pirofosfat,* respectiv *farnesil-pirofosfat:*



În lipsă de TPNH sinteza se opreşte la farnesil-pirofosfat. Geranil-pirofosfatul este punctul de plecare al monoterpenoidelor, iar farnesil-pirofosfatul al sesquiterpenoidelor. Este foarte probabil că sinteza poate continua, prin condensarea farnesil-pirofosfatului cu alte molecule de izopentenil-pirofosfat, pînă la diterpenoide, la carotinoide sau la politerpenoide. Enzimele specifice ale acestor sinteze nu au fost însă separate pînă în prezent.

Squalenul ia naştere din farnesil-pirofosfat, prin condensare cu nerolidil-pirofosfat (care de asemenea a fost izolat din produşii biosintezei). Pentru această sinteză este necesar ca amestecul de reacţie să conţină TPNH şi particule cu activitate enzimatică ale celulelor (micro-

somi sau mitochondrii) (v. formulele complete ale farnesolului, nerolidolului şi squalenului, p. 830 şi 841).



Cei doi atomi de hidrogen necesari în această sinteză sînt furnizaţi de TPNH + H^+ (v. p. 757).

IV. POLITERPENOIDE

Cauciucul se găseşte sub forma unei dispersii coloide în sucul lăptos numit latex, al multor plante (peste 500 de specii), mai ales tropicale, aparţinînd familiilor moraceelor (de ex. unele liane din Africa de Sud), compoziteelor (de ex. „guayula", *Parthenium argentatum* din Mexic şi din sudul Statelor Unite) şi euforbiaceelor. Din această ultimă familie face parte cea mai importantă dintre plantele producătoare de cauciuc, *Hevea brasiliensis*, originară din regiunea de la sudul fluviului Amazon şi cultivată, pe scară mare, în Vietnam, Malaesia şi Indonezia. Unele plante din regiunile temperate conţin de asemenea cauciuc, însă în cantităţi insuficiente pentru o exploatare industrială. Printre acestea se numără laptele cucului *(Euphorbia helioscopia)* şi unele specii de păpădie: *Taraxacum kok-saghiz* şi *T. megalorhizon* (krim-saghiz), studiate în U.R.S.S. În aceste plante din urmă, cauciucul se depune în rădăcină şi se izolează prin dezagregarea acesteia cu hidroxid de sodiu.

Gutaperca se obţine din coaja şi din frunzele unor plante din familia sapotaceelor *(Palaquium* şi *Payena)* ce cresc în Indonezia. *Balata* provine dintr-o plantă din aceeaşi familie, originară din America centrală şi sudică şi este identică cu gutaperca.

Latexul, obţinut prin crestarea scoarţei arborilor de cauciuc, este o dispersie coloidă în care particulele de cauciuc au diametre relativ mari de ordinul 0,5 μ. O particulă mijlocie din latex este alcătuită din 10^6 pînă la 10^8 macromoleeule de cauciuc, unite între ele prin forţe slabe van der Waals. Stabilitatea latexului este datorită faptului că particulele de cauciuc sînt acoperite de un strat de molecule de proteină, care au o sarcină electrică negativă, neutralizată fireşte de ioni de potasiu. În timpul electroforezei, particulele de cauciuc migrează spre anod. *pH*-ul latexului este 6,4—6,8; cînd prin adăugare de acid se atinge punctul izoelectric al proteinei (*pH* = 4,5—4,8), cauciucul se precipită ireversibil. Forma particulelor este apropiată de aceea sferică; aceasta explică viscozitatea mică a latexului şi faptul că ea ascultă aproximativ de legea lui Einstein (vol. I).

Varietăţi tehnice de cauciuc. Latexul conţine aproximativ 30—40%, în medie 35%, cauciuc, 60% apă şi mici cantităţi de răşini, ceruri, proteine (1—2%) şi substanţe minerale.

Procedeul original întrebuințat de indigenii din America de Sud pentru obținerea cauciucului din latex consta în evaporarea lui. Pentru aceasta se înmuia o lopată de lemn, în latex, și se usca deasupra unui foc. Operația se repeta pînă ce se aduna o cantitate mai mare de cauciuc. Produsul fabricat pe această cale se numește *paracauciuc*, după portul brazilian Para, prin care se exportau cantități mai mari din acest produs.

În plantațiile moderne cauciucul se obține prin precipitarea latexului, cu acid acetic sau formic. Coagulatul obținut astfel, după ce este separat de zer, este supus unui tratament mecanic între doi cilindri, prin care este omogenizat și tras în foi. Acestea se spală apoi cu apă și se întind spre uscare. Uscarea se face fie în prezența fumului de lemn, fie numai la aer. În primul caz, cauciucul capătă o culoare galbenă-brună și un miros de fum („smoked sheet"), în cel de-al doilea, este gălbui, aproape alb („pale crepe"). Compoziția chimică a celor două produse este, firește, aceeași.

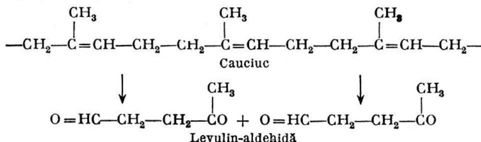
Pentru multe scopuri tehnice (obiecte goale sau turnate în forme, jucării, pînze cauciucate), se utilizează direct latexul, economisindu-se astfel energia considerabilă cheltuită cu malaxarea cauciucului. Pentru a putea fi conservat și transportat, latexul se stabilizează prin mici adaosuri de amoniac. Se utilizează și latex concentrat, pentru a evita transportul apei. Numele de *revertex* („latex reversibil") se dă unui produs obținut prin concentrarea în vid a latexului, stabilizat cu hidroxid de potasiu. De asemenea se obține latex concentrat, prin smîntînire în centrifuge („Uterex", „Jatex"). Aceste produse se pot dilua cu apă, pînă la concentrația voită, în momentul întrebuințării.

Structura cauciucului. 1. Formula brută a cauciucului, C_5H_8 (Faraday, 1826; Dumas, 1838), este aceeași ca a izoprenului. Proprietățile cauciucului, de exemplu tensiunea de vapori aproape egală cu zero și caracterul coloid al soluțiilor sale, indică însă structură macromoleculară.

2. Încălzit, cauciucul nu distilă; la temperaturi mai înalte de 300° el se descompune, dînd *izopren* (v. p. 784). În condiții optime cauciucul se transformă, cu un randament de 58%, în izopren. Cauciucul este deci un produs de polimerizare al izoprenului, un *poliizopren*, cu formula $(C_5H_8)_n$.

3. Fiecare rest C_5H_8, din macromolecula cauciucului, conține o dublă legătură care se manifestă prin reacții de adiție: cu brom se obține un bromderivat alb, insolubil, $(C_5H_8Br_2)_n$. La fel reacționează și clor-iodul (clorul singur dă și reacții de substituție). Cu N_2O_3, cauciucul dă o nitrozită. Prin hidrogenare catalitică se formează un *hidrocauciuc*, $(C_5H_{10})_n$, cu caracterul unei parafine macromoleculare, saturate.

4. Cauciucul formează cu ozonul o *ozonidă* $(C_5H_8O_3)_n$, care dă prin hidroliză (cu un randament de circa 90%) *levulin-aldehidă* (C. Harries, 1901). S-a dedus de aici că macromoleculele cauciucului conțin catene lungi de felul următor (H. Staudinger, 1922):



Asemenea macromolecule pot fi considerate ca produși de polimerizare, în pozițiile 1,4, ai izoprenului. Grupele terminale ale acestor lanțuri nu se cunosc.

5. Greutatea moleculară a cauciucului a fost determinată prin metodele aplicate și altor combinații macromoleculare. Cauciucul de hevea este un material polidispers, cu greutăți moleculare cuprinse între 50 000 și 3 000 000, dar din care mai mult de 60% întrec 1 300 000 (grad de polimerizare peste 20 000) (Bloomfield, 1951).

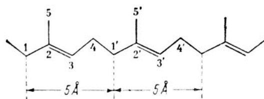
6. Gutaperca este identică, în ceea ce privește compoziția și comportarea chimică, cu cauciucul. Ca și acesta, ea dă prin ozonoliză numai levulin-aldehidă. Proprietățile fizice sînt însă mult deosebite. Greutatea moleculară, determinată pe cale osmotică și viscozimetrică, este 40 000—50 000; gradul de polimerizare este deci circa 600—700.

7. *Configurația catenei macromoleculare.* Spectrul de raze X al cauciucului în stare naturală prezintă un simplu inel, caracteristic pentru substanțele amorfe. La alungire prin tracțiune, apar petele de interferență ale spectrului de fibră. Intensitatea acestor pete crește cu gradul de alungire; în același timp intensitatea inelului datorit porțiunii amorfe a cauciucului se atenuează. La destinderea cauciucului spectrul de fibră dispare.

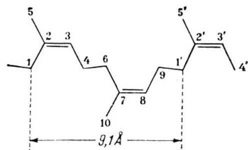
Observațiile acestea dovedesc că, în cauciucul nealungit, macromoleculele nu au o orientare definită, iar în cauciucul alungit ele sînt orientate paralel. Dacă se răcește cauciucul în stare alungită, el „îngheață" (v. mai jos) și rămîne în această stare și după încetarea tensiunii. Un asemenea cauciuc alungit înghețat revine de la sine la forma inițială, cînd este încălzit peste o anumită temperatură; totodată dispare spectrul de raze X.

Toate varietățile de cauciuc natural dau spectre de raze X identice, atît în stare alungită cît și în stare înghețată sau vulcanizată. Spectrul gutapercii este diferit de al cauciucului. (Gutaperca poate exista în două forme, α și β, cu spectre puțin diferite.)

Catena macromoleculară a cauciucului conține cîte o dublă legătură la fiecare rest izoprenic și poate prin urmare exista în două forme izomere *cis-trans.* Dacă se admite că toți atomii de carbon ai catenei sînt situați în același plan, în forma *trans* legăturile 1,2 și 3,4 vor fi situate de o parte și de alta a dublei legături, iar în forma *cis* vor fi situate de aceeași parte. În consecință, în forma *trans* perioada de identitate va cuprinde un singur rest de izopren și va avea o lungime de 5,0 Å, iar forma *cis* va cuprinde două resturi de izopren, cu o lungime de 9,1 Å.



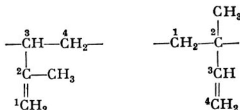
Forma *trans*



Forma *cis*

Spectrele de raze X la cauciucul alungit prezintă o perioadă de identitate, în direcţia fibrei, de 8,1 Å, iar la gutapercă (β) de 4,7 Å. Macromoleculele cauciucului au deci configuraţie *cis* (v. fig. 52), iar ale gutapercii configuraţie *trans*. Micile devieri de la valorile calculate se datoresc faptului că atomii de carbon ai catenei nu sînt situaţi riguros în acelaşi plan, catenele fiind puţin răsucite. Dacă macromolecula ar fi plană, grupa CH_3 din poziţia 5′ ar interfera cu grupa CH_2 din poziţia 4.

Studiul spectrelor cauciucului natural (hevea) în infraroşu a arătat că pe catena macromoleculei în forma *cis* (95%) sînt grefate, din loc în loc, catene laterale vinilice (circa 5%), de formele următoare (Binder şi Ranshaw, 1957), care provin dintr-un rest izoprenic, prin adiţie 1,2 sau 3,4:



Cauciucul natural conţine apoi şi un procent mic de legături transversale (între macromolecule), realizate probabil prin aceste catene laterale sau prin atomi de oxigen.

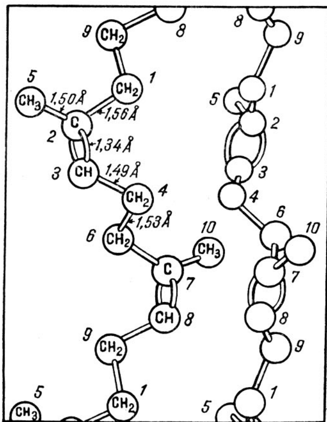


Fig. 52. Configuraţia macromoleculei de cauciuc determinată cu raze X (după Bunn), privită de deasupra şi din planul catenei.

Proprietăţile cauciucului. 1. Cauciucul poate exista în patru stări de agregare: starea cristalizată, starea amorfă solidă, starea elastică şi starea plastică. Primele două sînt stări solide rigide, caracterizate printr-o imobilitate a macromoleculelor, comparabilă cu aceea din cristalele obişnuite şi din sticle. Starea plastică este aceea a unui lichid cu viscozitate foarte mare. Starea elastică, deosebit de interesantă din punct de vedere practic, este o stare intermediară între starea amorfă şi starea plastică, posibilă datorită flexibilităţii mari a macromoleculelor. Vom descrie pe scurt aceste diferite stări.

2. *Cristalizarea cauciucului.* Cauciucul brut este, la temperatura camerei, o masă gălbuie sau brună, translucidă, elastică. Conservat la temperatură joasă (sub circa +10°), cauciucul devine albicios, opac şi

neelastic. În tehnică, fenomenul acesta se observă adesea la stocarea cauciucului în magazii reci și se numește „înghețarea cauciucului". Proprietatea cea mai caracteristică a cauciucului înghețat este aceea de a prezenta un spectru de raze X. Rezultă de aici că, în cauciucul înghețat, macromoleculele adoptă o orientare paralelă, cel puțin pe unele porțiuni ale lor, avînd loc o cristalizare adevărată.

Prin încălzire (sau prin masticare pe valț) cauciucul înghețat revine la starea amorfă, elastică, normală, iar spectrul de raze X dispare. Temperatura la care se produce dispariția spectrului a fost numită „punct de topire roentgenografic". La cauciucul înghețat proaspăt, punctul de topire este de 6—16°, el crește la 32° după 4 ani și la 36°, după 12 ani. Cel mai înalt punct de topire roentgenografic observat a fost 42°, la un cauciuc conservat 22 ani. Puncte de topire ridicate indică cristalizare avansată, adică orientare paralelă a unui număr mai mare de macromolecule. Creșterea atît de lentă a punctului de topire cu timpul se datorește vitezei foarte reduse a mișcărilor macromoleculelor tinzînd spre orientare paralelă.

3. *Starea solidă amorfă.* Răcit repede la temperatură joasă, cauciucul își pierde elasticitatea, transformîndu-se într-un solid amorf și dur. Dacă acest solid (ce nu prezintă spectru de raze X) este încălzit încet, se observă, la o anumită temperatură, o variație bruscă a proprietăților fizice. Astfel, dacă se trasează curbele variației cu temperatura ale unor proprietăți ca densitatea sau căldura specifică, se observă la o anumită temperatură o discontinuitate bruscă în alura curbei. Se vorbește de o „temperatură de tranziție de ordinul II". Fenomenul se aseamănă mult cu topirea. Deasupra temperaturii de tranziție de ordinul II, entropia cauciucului este sensibil mai mare decît sub această temperatură, ca și cum s-ar absorbi o căldură latentă. Temperatura de tranziție de ordinul II marchează trecerea de la starea solidă amorfă la starea elastică.

Temperatura de tranziție de ordinul II coincide aproximativ cu o altă constantă importantă a cauciucului, *punctul de sfărîmare* (brittle point). Sub această temperatură, cauciucul devine casant și se fărîmițează la aplicarea bruscă a unei forțe. Punctul de sfărîmare prezintă importanță practică, fiindcă indică temperatura cea mai joasă la care mai poate fi utilizat materialul respectiv.

4. *Elasticitatea cauciucului.* Cauciucul (la temperaturi superioare punctului de tranziție de ordinul II sau a punctului de topire roentgenografic) are proprietatea de a suferi alungiri mari (700—800%) sub acțiunea unor forțe relativ slabe, revenind la dimensiunile originare cînd încetează aplicarea forței. Această proprietate, împreună cu marea sa rezistență la rupere (pînă la 300 kg/cm^2 după vulcanizare) face din cauciuc un material unic, de neînlocuit în numeroasele sale aplicații tehnice.

Elasticitatea cauciucului este diferită, prin natura fenomenului molecular respectiv, de elasticitatea altor materiale, de ex. a metalelor. Cauciucul se încălzește la alungire (R. Gough, 1805), transformînd în căldură lucrul mecanic consumat pentru alungire. De aici rezultă că revenirea cauciucului alungit la forma originară este un fenomen datorit agitației termice a moleculelor sale, comparabil cu tendința unui gaz comprimat de a se dilata (R. Joule, 1859).

Pe baza structurii macromoleculare filiforme a cauciucului, fenomenul se explică astfel (după K. H. Meyer; W. Kuhn, E. Wöhlisch; W. B. Wiegand). Macromoleculele cauciucului nu sînt rigide (ca de ex. ale celulozei), ci pot adopta, grație rotației libere în jurul legăturilor simple C—C, toate formele posibile, de la cea liniară pînă la forme de spirale sau ghemuri (v. fig. 53). În stare elastică, nealungită, macromoleculele adoptă o conformație mult încolăcită, neregulată, termodinamic mai stabilă. În starea aceasta, macromoleculele cauciucului sînt animate de mișcări termice de un tip special: fără a-și schimba locul unele în raport cu altele, anumite porțiuni sau „segmente" ale lor efectuează mișcări termice grație rotației libere în jurul anumitor legături C—C ale lor.

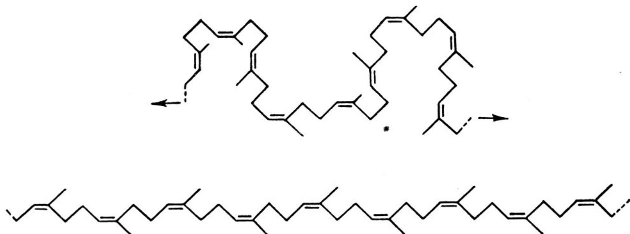


Fig. 53. Sus: cauciuc în stare obișnuită, destinsă; jos: cauciuc în stare alungită (formule schematizate).

În starea elastică nealungită, macromoleculele adoptă acea conformație în care libertatea mișcărilor termice ale segmentelor este maximă. La alungire, conformația macromoleculelor se modifică, tinzînd mai mult sau mai puțin spre forma liniară (ceea ce determină apariția spectrului de raze X, la cauciucul alungit); prin aceasta, macromoleculele adoptă o stare mai ordonată, de probabilitate termodinamică mai mică. Modificarea aceasta este însoțită de o scădere a entropiei, fără ca energia internă a sistemului să varieze. Descreșterii entropiei îi corespunde o degajare de căldură (în condiții izoterme), așa cum se constată experimental. În cauciucul alungit, mișcările termice ale segmentelor sînt împiedicate, parțial sau total, mai mult într-o direcție decît în celelalte. De aceea se naște în această direcție o forță de revenire, corespunzînd tendinței macromoleculelor de a relua conformația termodinamic cea mai stabilă, cu cea mai mare libertate de mișcare termică a segmentelor. Întocmai ca presiunea unui gaz, forța elastică a cauciucului este proporțională cu temperatura absolută (în anumite limite de alungire).

Fenomenul elasticității unei spirale metalice se prezintă cu totul altfel: travaliul consumat pentru alungire rămîne înmagazinat ca energie potențială, în atomii deplasați de la pozițiile lor de echilibru din rețea; se mărește deci energia internă a materialului, iar entropia nu variază; nu se produce nici o degajare sau absorbție de căldură.

La temperaturi mai scăzute decît temperatura de tranziție, mișcarea segmentelor încetează; cauciucul devine amorf solid. La temperaturi mai ridicate devine posibilă o alunecare a macromoleculelor, una în raport cu alta; materialul devine plastic, adică se comportă ca un lichid cu viscozitate foarte mare. Între starea elastică și starea plastică nu există o limită riguroasă, comparabilă cu tranziția de ordinul II. Trecerea între cele două stări este continuă; deformarea plastică depinde de forțele exterioare aplicate. Prin vulcanizare se creează legături rare între macromolecule (v. mai departe); prin aceasta macromoleculele nu își mai pot schimba pozițiile reciproce (plasticitatea este suprimată), dar segmentele lor își păstrează întreaga lor mobilitate (elasticitatea nu este modificată).

5. *Alți elastomeri.* Elasticitate de tipul cauciucului a fost observată și la alte substanțe compuse din macromolecule filiforme, de ex. la unele substanțe anorganice:

sulful elastic: —S—S—S—S—S—

seleniul elastic: —Se—Se—Se—Se—Se—

poli-(clor-fosfor-nitril): $—PCl_2{=}N—PCl_2{=}N—PCl_2{=}N—$

și la numeroase substanțe organice ca: poliizobutena, polistirenul, policlorura de vinil, alcoolul polivinilic, tiocolul (vol. I) și diferite fibre elastice animale, de ex. vîna de bou (tendonul de la ceafa boului, compus din colagen) la temperatură mai ridicată, lîna îmbibată cu apă, fibrele de miosină din mușchi în stare destinsă etc.

Cauciucul este un material unic prin intervalul larg de temperatură în care poate exista în starea elastică și prin aceea că acest interval de temperatură include temperatura ambiantă obișnuită și temperaturi joase (pînă la circa $-70°$). Apoi tendința de cristalizare a cauciucului este relativ redusă, după cum s-a arătat mai sus. Gutaperca, de exemplu, este cristalizată (solidă, opacă și dură) pînă la $+50°$. Puțin peste această temperatură, gutaperca devine transparentă și elastică, dar totodată devine și plastică, așa că proprietățile elastice nu se manifestă decît într-un domeniu foarte îngust de temperatură și de aceea sînt greu de observat. Un fenomen similar a fost observat și la polietenă, care prezintă o temperatură de tranziție de ordinul II de 115° (la polietena ramificată, de presiune înaltă) sau de 126—133° (la polietena liniară, de presiune joasă).

6. *Solubilitatea cauciucului.* Cauciucul este solubil în hidrocarburi (benzen, benzină, terebentină) și în compuși halogenați (cloroform), nu însă în dizolvanți polari (alcool, acetonă). Alcoolul precipită cauciucul din soluțiile sale. Înainte de dizolvare, cauciucul se îmbibă mult. Soluțiile diluate de cauciuc au o viscozitate foarte mare, care este, precum s-a mai spus, aproximativ proporțională cu gradul de polimerizare.

Solubilitatea cauciucului depinde mult de tratamentul la care a fost supus anterior, așa că nu se poate vorbi de o solubilitate exact definită, ca la cristaloizi. Cauciucul natural din hevea se dizolvă numai parțial în eter. Partea solubilă (65—75%) se numește *sol-cauciuc*, cea insolubilă *gel-cauciuc.* Insolubilitatea gel-cauciucului se atribuie de obicei gradului de polimerizare mai mare al acestei fracțiuni sau legăturilor transversale despre care s-a vorbit mai sus.

Această explicație nu este pe deplin mulțumitoare; este probabil că insolubilitatea cauciucului este datorită, cel puțin în parte, acțiunii oxigenului. Prin autoxidarea incipientă a cauciucului se formează grupe CHOH. Numărul acestor grupe este prea mic pentru a putea fi recunoscut pe cale analitică; două asemenea grupe, din macromolecule vecine, se pot uni între ele prin legături de hidrogen, dînd astfel naștere unor agregate uriașe, tridimensionale, insolubile. Este un fapt cunoscut de mult în industrie, că gel-cauciucul, îmbibat cu benzen, devine solubil dacă se adaugă mici cantități de alcool butilic, de amoniac sau de amine alifatice. Aceste substanțe formează cu grupele OH legături de hidrogen și le solvatează, desfăcînd legăturile de hidrogen dintre macromolecule. Benzenul singur nu solvatează grupele OH.

Oxigenul poate produce și o legare covalentă a macromoleculelor cauciucului, asemănătoare vulcanizării. Un gel-cauciuc cu asemenea legături nu mai poate fi solubilizat, firește, prin simpla acțiune a dizolvanților.

Metoda obișnuită prin care se aduce cauciucul brut într-o formă ușor solubilă este prelucrarea între doi cilindri de oțel, uneori încălziți, care se rotesc în sens contrar (malaxare pe așa-numite valțuri de amestec). Se produce o micșorare, uneori considerabilă, a gradului de polimerizare, ceea ce se recunoaște prin creșterea plasticității, a solubilității, și prin scăderea viscozității soluțiilor. Dacă malaxarea este împinsă prea departe, cauciucul trece într-o formă lipi-

cioasă hemicoloidă, complet solubilă în eter, avînd un grad de polimerizare mic, ce nu mai poate servi pentru scopuri tehnice. Scăderea gradului de polimerizare prin malaxare este în parte un efect mecanic, în mai mare parte însă un efect chimic, datorit ruperii oxidative a macromoleculelor; în atmosferă de azot, plastifierea prin malaxare se produce mult mai încet decît în prezența oxigenului.

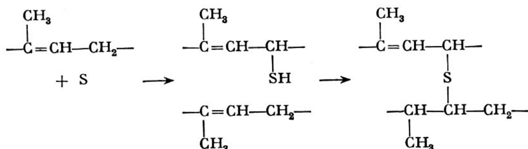
7. *Autoxidarea (îmbătrînirea) cauciucului.* Expus mai multă vreme la aer, cauciucul se autoxidează, transformîndu-se într-o masă lipicioasă sau sfărîmicioasă cu rezistență mecanică şi elasticitate mică; după un timp mai lung se lichefiace cu totul. Totodată solubilitatea creşte mult, chiar în dizolvanți polari (acetonă, alcool). Cauciucul vulcanizat fără adaosuri speciale suferă la conservare o degradare similară. Fenomenul este accelerat de căldură şi mai ales de lumină, precum şi de unii catalizatori (de ex. cuprul).

Autoxidarea cauciucului decurge prin reacții înlănțuite, întocmai ca aceea a olefinelor simple. Se observă o perioadă de inducție, de obicei foarte lungă (mai mulți ani) la cauciucul brut natural, dar mult mai scurtă la cauciucul purificat prin tratare cu dizolvanți, care îndepărtează unii inhibitori naturali (despre antioxidanții folosiți în tehnică v. mai departe). Produsul primar de reacție este un peroxid, care se poate recunoaşte cu iodură de potasiu. Este probabil că se atacă grupele CH_2, activate prin vecinătatea cu dubla legătură. Se formează întîi o grupă $>$CHOOH. care trece apoi în $>$CHOH şi $>$CO; totodată au loc ruperi considerabile ale macromoleculelor, ceea ce explică scăderea gradului de polimerizare şi modificarea observată a proprietăților fizice.

Vulcanizarea cauciucului. Dintre toate transformările chimice ale cauciucului, cea mai importantă din punct de vedere tehnic este reacția cu sulful, numită *vulcanizare*. Reacția se realizează încălzind un amestec intim de cauciuc şi sulf, la o temperatură superioară punctului de topire al sulfului (115,5°), de obicei la 130—145°. Sulful se combină chimic, ireversibil.

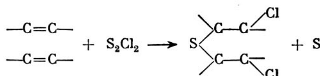
Dublele legături din macromoleculele cauciucului sînt necesare pentru ca reacția de vulcanizare să aibă loc, căci alte substanțe macromoleculare saturate, cum sînt poliizobutena sau policlorura de vinil, nu se pot vulcaniza. Este probabil însă că dublele legături nu reacționează direct cu sulful, ci activează numai grupele CH_2 vecine, întocmai ca în reacția de autoxidare a olefinelor.

O formulare posibilă a reacției este următoarea:



În afară de acest procedeu obişnuit, de *vulcanizare la cald*, se foloseşte mai rar şi un altul, *vulcanizarea la rece*, constînd în tratarea cauciucului cu vapori de protoclorură de sulf sau cu o soluție a acestei substanțe în dizol-

vanți organici. Reacția constă, probabil, într-o adiție la dubla legătură, analoagă reacției similare a olefinelor simple (vol. I):



Oricare ar fi mecanismul reacției de vulcanizare, în această reacție se stabilesc legături sau punți compuse din atomi de sulf, între macromolecule vecine ale cauciucului. Sulful are în aceste punți funcțiunea chimică a unui tioeter, C—S—C, ceea ce se recunoaște prin reacția cu iodură de metil, care duce la săruri de sulfoniu (vol. I) (K. H. Meyer).

Cauciucul vulcanizat elastic, obișnuit, obținut cu cantități mici de sulf, se deosebește de cauciucul nevulcanizat, prin unele proprietăți esențiale: plasticitatea este practic suprimată sau mult redusă și limitele de temperatură ale elasticității sînt lărgite. Cauciucul vulcanizat nu se înmoaie la cald, iar la rece își păstrează elasticitatea la temperaturi mai joase decît cauciucul brut. În sfîrșit, rezistența la rupere este mult mărită, solubilitatea este suprimată, iar capacitatea de imbibiție este micșorată.

Dacă se vulcanizează cauciucul cu cantități mari de sulf (25—40%), se obține un produs dur, cu mare rezistență mecanică și care nu se poate alungi, *ebonita.*

Prin vulcanizare catenele filiforme ale cauciucului brut sînt unite între ele din loc în loc, în mod neregulat, prin legături covalente rare, formînd o rețea tridimensională de molecule uriașe. Din cauza aceasta, macromoleculele nu își pot schimba locul una față de alta; plasticitatea dispare deci, și rezistența la rupere se mărește. Legăturile prin atomi de sulf sînt însă atît de rare, încît mișcările termice ale segmentelor de macromolecule (v. mai sus) și trecerea din forma încrețită în forma alungită, la alungire, nu sînt stînjenite. De aceea elasticitatea se păstrează. Scăderea imbibiției se explică prin legăturile transversale dintre macromolecule, care împiedică pătrunderea moleculelor de dizolvant.

Ebonita pierde complet elasticitatea de tipul cauciucului și capacitatea de imbibiție cu dizolvanți; numărul mare de legături de sulf dintre macromolecule transformă substanța într-o construcție tridimensională rigidă, comparabilă bachelitei, în care moleculele nu au nici o mobilitate.

Ne putem face o imagine despre numărul legăturilor de sulf în cauciucul vulcanizat din următorul calcul simplu. Un cauciuc vulcanizat cu 32% S legat chimic ar corespunde formulei $(C_5H_8S)_n$. Această compoziție se întîlnește la ebonitele tehnice, care conțin circa un atom de sulf la fiecare rest de izopren. Un cauciuc vulcanizat elastic, cu 1% S legat chimic, conține deci o punte de sulf la circa 30 de resturi de izopren.

Despre tehnologia cauciucului. Cauciucul a fost introdus în Europa în 1736, de Charles-Marie de la Condamine, care a împămîntenit și numele indigen sud-american (cahușu = arbore plîngător). Aplicațiile tehnice mai întinse ale cauciucului au devenit posibile abia după descoperirea vulcanizării (Goodyear, 1839, în America și, independent, Hancock, 1843, în Anglia). Astăzi cauciucul a devenit un material indispensabil pentru cele mai variate ramuri ale tehnicii și ale vieții de toate zilele, dar mai ales pentru industria automobilelor care consumă cea mai mare parte din producție.

Se cer obiectelor fabricate din cauciuc proprietăţi foarte deosebite, după scopurile cărora sînt destinate. Proprietăţile dorite se realizează prin adăugare de diverse substanţe înainte de vulcanizare. Acestea pot influenţa, într-o foarte mare măsură, calităţile produsului fabricat. Substanţele adăugate se înglobează în cauciucul plastifiat împreună cu agenţii de vulcanizare, iar masa obţinută se supune vulcanizării.

a. Plastifianţi. După cum s-a mai spus, cauciucul brut este supus în timpul fabricaţiei unei malaxări mecanice între doi cilindri rotindu-se în sens contrar, avînd scopul de a-l plastifia şi de a-i îngloba substanţe străine. Operaţia aceasta este mult favorizată de unele substanţe cum sînt: acizii graşi superiori (acid stearic), unele ceruri (lanolină), hidrocarburi solide superioare (parafină, cerezină) şi asfaltul.

b. Materiale de umplutură. Termenul de materiale de umplutură datează dintr-o epocă în care acţiunea acestor adaosuri nu era bine cunoscută şi principalul lor scop era ieftinirea produsului. Astăzi se ştie că materialele de umplutură determină anumite proprietăţi precise ale produsului vulcanizat. Se deosebesc trei grupe de materiale de umplutură.

Materialele de umplutură minerale, utilizate în număr mare, conferă produsului o oarecare duritate şi micşorează alungirea. Principalele sînt: oxidul de zinc, oxidul de magneziu, carbonatul de calciu, sulfatul şi carbonatul de bariu, oxidul, carbonatul şi cromatul de plumb, sulfura de stibiu, oxizii ferului şi ai cromului, diverşi silicaţi (caolin, argilă, talc, azbest) etc.

Negrul de fum este principalul material de umplutură la fabricarea anvelopelor şi camerelor de automobil (30—60 părţi la 100 părţi de cauciuc), deoarece îmbunătăţeşte mult calităţile mecanice ale cauciucului. Negrul de fum necesar trebuie să aibă particule foarte mici şi se obţine prin arderea metanului, a acetilenei sau a unor fracţiuni de petrol, cu aer în cantitate insuficientă.

Se numeşte *factis* un produs obţinut prin încălzirea uleiurilor vegetale (rapiţă, in) cu sulf (factis brun), sau prin tratarea acestor uleiuri, la rece, cu clorură de sulf (factis alb). Reacţia care are loc se aseamănă cu vulcanizarea. Întrebuinţarea factisului (în scop de ieftinire) a scăzut astăzi mult. În schimb se utilizează pe scară mare *cauciucul regenerat*, obţinut din pneuri uzate, prin încălzire sub presiune cu o soluţie de hidroxid de sodiu (pentru îndepărtarea pînzei) sau cu dizolvanţi, iar apoi prin malaxare îndelungată pe valţuri. Prin acest tratament se rup catenele cauciucului vulcanizat, obţinîndu-se un produs mai mult sau mai puţin plastic, care se poate vulcaniza din nou mai ales amestecat cu cauciuc brut.

c. Coloranţi. Cauciucul vulcanizat moale are o culoare galbenă pînă la brună; ebonita este neagră. Materialele de umplutură minerale servesc adesea şi la colorarea produsului vulcanizat. Culoarea albă se obţine cu oxid de zinc, sulfat de bariu etc.; culoarea roşie, cu sulfură de stibiu şi cu oxizii de fer; culoarea galbenă, cu cromat de plumb sau cu sulfură de cadmiu, iar cea albastră cu ultramarin. Se utilizează mult, în timpul din urmă, şi coloranţi organici.

d. Agentul de vulcanizare. Procedeul obişnuit de vulcanizare, descris mai sus, constă în înglobarea intimă a sulfului şi a celorlalte adaosuri în cauciuc şi încălzirea masei în forme sub presiune. Procedeul vulcanizării la rece nu se poate aplica decît la plăci subţiri de cauciuc şi dă produse de calitate mai puţin bună decît vulcanizarea la cald.

e. Acceleratori de vulcanizare. Unele substanţe adăugate în mici cantităţi (0,3—1%), în cauciucul supus vulcanizării, micşorează considerabil durata operaţiei. Acesta nu este însă singurul lor avantaj, căci acceleratorii permit să se coboare temperatura de vulcanizare şi să se lucreze cu cantităţi de sulf mai mici decît în vechile procedee (1—3%, în loc de 5—8%). În prezenţa acceleratorilor de vulcanizare reacţionează tot sulful adăugat şi nu rămîne sulf necombinat care poate da naştere la fenomene supărătoare de postvulcanizare, cum se întîmplă în absenţa acceleratorilor. Prin această metodă de vulcanizare se obţine un produs vulcanizat de calitate mult superioară (rezistenţă la tracţiune 200—300 kg/cm^2, în loc de maximum 100 kg/cm^2 la cauciucul obţinut prin vechiul procedeu). Produsul este şi mai durabil.

Printre acceleratorii de vulcanizare, întrebuinţaţi mai mult, vom menţiona: *difenilguanidina*, *mercapto-benzotiazolul* (v. acolo) şi *disulfura de tetrametiltiuram* (vol. I).

f. Inhibitori de îmbătrînire. Antioxidanţi. După cum s-a arătat mai sus, cauciucul se autoxidează uşor, suferind o pierdere mare a elasticităţii şi a rezistenţei mecanice. Fenomenul acesta, cunoscut sub numele de îmbătrînire, poate fi în mare măsură eliminat prin adăugare de antioxidanţi (vol. I), în mici cantităţi. Se utilizează fenoli şi amine, în special fenil-β-naftilamina şi aldol-α-naftilamina.

Cauciucuri sintetice

Istoric. Sinteza cauciucului natural a preocupat pe mulţi chimişti în cursul secolului trecut. Nevoile din ce în ce mai mari de cauciuc au stimulat, între cele două războaie mondiale, cercetări ştiinţifice şi industriale, care au culminat în producţia pe scară mare a unor compuşi macromoleculari, cu proprietăţi destul de asemănătoare cu ale cauciucului natural, spre a putea înlocui acest material în cele mai multe din utilizările sale, în special în fabricarea de anvelope de automobil.

Se ştie de mult că izoprenul se polimerizează spontan (în prezenţa aerului), dînd o masă solidă ce se aseamănă într-o oarecare măsură cu cauciucul natural, dar prezintă o rezistenţă mecanică mult mai mică decît acesta (din cauza gradului de polimerizare prea mic) (Williams, 1860; Tilden, 1892). Procedeul polimerizării izoprenului cu sodiu metalic, care s-a bucurat mai tîrziu de o intensă aplicaţie tehnică, a fost descoperit de Mattews şi Strange, în Anglia (1910).

Lipsa unei sinteze simple a izoprenului a condus încă de timpuriu la încercări pentru polimerizarea altor diene. În 1900, Kondakov, în Rusia, a observat că 2,3-dimetil-butadiena, obţinută din pinacol, se polimerizează spontan deosebit de uşor, dînd produsul cel mai asemănător cu cauciucul natural, cunoscut la acea vreme. Polimerizarea butadienei, ce avea să fie aplicată mai tîrziu pe scară largă, a fost descoperită de S. V. Lebedev, în 1910.

Pentru prima oară a fost fabricat un cauciuc sintetic la scară industrială, prin procedeul Kondakov, în Germania, în cursul primului război mondial. Calitatea acestui produs lăsa mult de dorit. În U.R.S.S., cercetările sistematice reluate de Lebedev şi de elevii săi în 1926 au condus la o producţie pe scară mare (1932) a unui polimer al butadienei prin procedeul cu sodiu. Produsul a fost numit cauciuc SK.

În 1926—1928 a fost iniţiată în Germania fabricarea unor polimeri ai butadienei, cu sodiu, cunoscuţi sub numele de *Buna* (de la *Bu*tadien-*Na*trium). Diferitele calităţi comerciale însemnate cu cifre, Buna 32, Buna 85 şi Buna 115, se deosebeau prin gradul lor de polimerizare. Cercetări pe scară largă, începute la aceeaşi epocă în Germania, au introdus în practica industrială două inovaţii: polimerizarea în emulsie şi copolimerizarea.

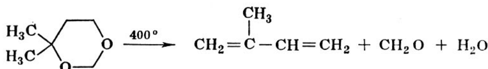
Copolimerul butadienei cu stirenul, numit *Buna S*, s-a dovedit un material utilizabil pentru fabricarea de anvelope (1933). Un produs de tip asemănător s-a fabricat, în timpul războiului, în S.U.A., sub numele GR-S, în U.R.S.S. sub numele de cauciuc SK-S. Copolimerul butadienei cu nitrilul acrilic a fost fabricat, pentru unele utilizări speciale, sub numele de *Buna N* (1934).

Neoprenul sau *sovprenul* a fost introdus în 1932 (S.U.A., respectiv U.R.S.S.), iar *cauciucul butil* (S.U.A.) în 1940.

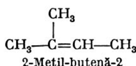
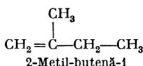
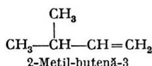
Materii prime. Orice fabricaţie de cauciuc sintetic comportă două etape: obţinerea monomerului (eventual şi comonomerului) şi polimerizarea.

Butadiena, cel mai important dintre monomerii folosiţi în prezent în industria cauciucului sintetic, se obţine industrial numai prin dehidrogenarea fracţiunii de butan-butene din gazele de rafinărie.

Izoprenul este relativ greu accesibil pe scară mare. Unul din procedeele propuse pornește de la izobutenă și formaldehidă, care dau prin condensare, în prezență de acizi, un 4,4-dimetil-1,3-dioxan (vol. I). Prin descompunerea termică a acestuia, la 400°, sau catalitic, în prezență de acid fosforic și aburi, la 220°, se obține izopren:

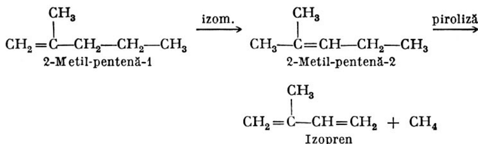


Mai avantajoasă economic este *dehidrogenarea catalitică a izopentanului*, izolat din petrol prin distilare directă, sau a unui amestec de izopentan (circa 80%) și izopentene (17%), așa cum se obține din benzina de cracare. La dehidrogenarea izopentanului, cu catalizatori speciali, se obțin următoarele trei izopentene, dintre care numai prima trece prin dehidrogenare ulterioară în izopren:

Din cauza aceasta randamentul rămîne mic, procentul de izopren în produsul de dehidrogenare final netrecînd de circa 45%.

Un alt procedeu pornește de la *propenă*, care dă prin dimerizare în prezență de acizi sau cu catalizatori Ziegler un amestec de *dimeri*, în care predomină 2-metil-pentena-1. Cum pentru prelucrarea ulterioară este utilizabilă numai 2-metil-pentena-2, este necesar ca dimerul propenei să fie întîi izomerizat. Din cauza aceasta, deși piroliza finală decurge cu randament bun, produsul de reacție conține numai circa 50% izopren:



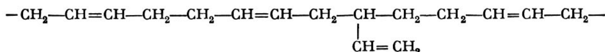
Pentru a fi supus polimerizării, izoprenul trebuie să fie de mare puritate.

Alte materii prime utilizate în diferite procedee, cum sînt stirenul, acrilonitrilul sau cloroprenul au fost descrise în vol. I. După cum se vede, principalele materii prime pentru fabricarea cauciucului sintetic sînt de origine petrochimică.

În prezent, producția de cauciuc sintetic tinde să depășească pe cea de cauciuc natural.

Tipurile principale de cauciucuri sintetice. 1. *Cauciucul butadien-stirenic.* Copolimerii butadienă-stiren, de tipul celor fabricați în cursul celui de-al doilea război mondial, conțin cele două componente în proporție de circa 70 : 30. Polimerizarea se efectuează în emulsie. Drept mediu de reacție servește apă deionizată, drept emulgator un alchil-aril-sulfonat (de ex. dibutilnaftalina sulfonată, numită nekal BX), iar drept inițiator persulfat de potasiu. Soluția mai conține un săpun (linolat de potasiu) și drept „modificator" (vol. I) un mercaptan (de ex. dodecilmercaptan la GR-S). În acest procedeu polimerizarea se efectuează la 50° și se întrerupe, prin adăugarea unui antioxidant, în momentul cînd aproximativ 60—70% din monomeri sînt transformați. Latexul rezultat este apoi supus unei distilări pentru recuperarea butadienei și stirenului nereacționați. Împingerea polimerizării pînă la capăt duce la un cauciuc cu ramificații și legături transversale prea numeroase între macromolecule. Precipitarea latexului se face cu o soluție saturată de NaCl.

În marea lor majoritate, macromoleculele astfel obţinute sînt polimeri 1,4 ai butadienei, dar din loc în loc apar şi catene laterale vinilice, ca rezultat al unei polimerizări 1,2:



Configuraţia dublelor legături din catena principală este *trans*. Din cauza catenelor laterale nesaturate (care pot fi punctul de plecare a unor noi polimerizări), materialul este ramificat şi reticulat (macromoleculele sînt unite între ele prin catene hidrocarbonate scurte), aşa cum s-a mai spus. Din cauza aceasta, cauciucurile butadien-stirenice sînt greu de malaxat direct pe valţ şi trebuie supuse, înainte de vulcanizare, fie unei depolimerizări oxidative prin încălzire la 130° (la Buna S), fie unei încorporări de ulei mineral greu, încă în starea de latex.

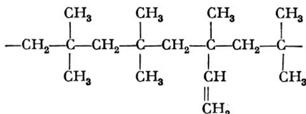
Un mare progres reprezintă polimerizarea cu iniţiatori redox (apă oxigenată şi săruri feroase; vol. I), aşa-numitul *procedeu rece* de polimerizare, introdus în practică după război. Acest procedeu permite să se lucreze la 5° şi se obţine un material mai puţin ramificat, care poate fi prelucrat pe maşinile obişnuite ale fabricilor de cauciuc natural.

Cauciucul butadien-stirenic se utilizează pentru anvelope, de obicei, în amestec cu cauciuc natural (şi cu ingredientele obişnuite, în special cu negru de fum). Se fabrică şi un copolimer butadienă-metilstiren. Cauciucurile butadien-stirenice se vulcanizează cu sulf, dar este necesar să se folosească acceleratori.

2. *Cauciucul nitril* este un copolimer butadienă-acrilonitril care se obţine prin polimerizare la cald sau la rece, în mod asemănător cu cauciucurile butadien-stirenice. Este mai rezistent la solicitări mecanice, căldură şi îmbibare cu ulei, nu însă la oxidare cu ozon.

3. *Neoprenul* sau *sovprenul* (descoperit pe la 1930) este un polimer-1,4 al cloroprenului, dar macromoleculele au şi catene laterale nesaturate, asemănătoare celor din cauciucurile butadienă-stiren sau butadienă-acrilonitril. Polimerizarea se efectuează cu iniţiatori radicalici, iar vulcanizarea se face cu oxizi metalici (de ex. cu ZnO sau MgO), care reacţionează cu atomii de clor, formînd punţi de oxigen (eteri) între macromolecule. Este rezistent la ozon, dar are tendinţa de a degaja HCl, în mici cantităţi.

4. *Cauciucul butil* este un copolimer de izobutenă cu o diolefină, de obicei izopren (1,5—4,5%). Polimerizarea (cu $AlCl_3$ şi apă drept cocatalizator) are loc prin lanţuri cationice, la circa —100°. Catena macromoleculară conţine, din loc în loc, catene laterale vinilice, graţie cărora materialul poate fi vulcanizat în mod obişnuit:



Cauciucul butil este practic impermeabil la aer şi se pretează de aceea bine pentru fabricarea de camere de automobil.

5. *cis-Polibutadiena* şi *cis-poliizoprenul* se obţin prin polimerizare cu catalizatori de tip Ziegler-Natta (vol. I), uneori şi cu litiu metalic sau cu butil-litiu. În *cis*-poliizopren, peste 90% din dublele legături ale catenei macromoleculare principale au configuraţie *cis*, iar restul au configuraţie *trans* sau sînt conţinute în catene laterale. Materialul acesta are proprietăţi aproape identice cu ale cauciucului natural. Fabricaţia acestui produs, începută pe la 1957, este pe cale de a se extinde.

6. *Polietenă clorosulfonată.* Prin clorosulfonarea polietenei cu clor și bioxid de sulf (vol. I) se obține un elastomer, conținînd circa 2% sulf și 30% clor (hypalon). Vulcanizarea se face cu oxid de plumb, care reacționează cu grupele SO_2Cl sau SO_3H, provenite din hidroliza celor dintîi, dînd legături SO_3-Pb-O_3S între macromolecule. Materialul prezintă o bună rezistență la oxigen, ozon, uleiuri și dizolvanți.

7. *Copolimeri etenă-propenă-dienă.* Prin copolimerizarea etenei, cu propenă și o cantitate mică dintr-o dienă cu duble legături neconjugate, ca de ex. ciclooctadiena-1,5 sau diciclopentadiena, în prezență de catalizatori Ziegler-Natta, se obține un copolimer (EPT), care întocmai ca și cauciucul butil conține duble legături în catene (sau mai exact în cicluri) laterale. Acestea permit o vulcanizare obișnuită, cu sulf și acceleratori de vulcanizare. Acest material descoperit recent, deosebit de ieftin, este în curs de experimentare pe scară mare.

8. *Cauciucul de polisulfură,* obținut din compuși diclorurați, ca 1,2-dicloretanul și polisulfură de sodiu, numit și tiocol sau tioplast (vol. I), este un material vulcanizabil cu oxizi metalici. Acest material este ieftin, prezintă bune calități de elastomer, este rezistent la solicitări mecanice și față de dizolvanți și aderă bine pe metale. Un inconvenient este mirosul său neplăcut. Tiocolul este utilizat și drept combustibil pentru rachete.

9. Au bune proprietăți de elastomeri, dar nu au reușit să ajungă la fabricații mai importante din cauza prețului lor ridicat, și alte materiale ca: unii *polimeri acrilici, cauciucurile poliuretanice* (rezultate din condensarea unui glicol cu un diizocianat; vol. I), *cauciucul de siliconi, cauciucurile fluorurate* și altele. Unele din ele sînt utilizate, în mici cantități, pentru scopuri tehnice speciale.

B. ALCALOIZI

Istoric și definiție. Încă din timpurile cele mai vechi, oamenii au cunoscut acțiunea fiziologică puternică, toxică sau curativă, a anumitor plante sau extracte de plante. Astfel opiul, un material rășinos obținut din fructele macului, era folosit în Orient încă din antichitate, ca somnifer. Acțiunea antimalarică a cojii de cincona și efectul stimulant al frunzelor de coca erau cunoscute, înainte de cucerirea spaniolă, poporului Inca, ce locuia în regiunea tropicală muntoasă a Americii de Sud. Vechea medicină chineză folosea numeroase plante, printre care se număra și efedra. Toate popoarele cunosc acțiunea otrăvitoare puternică a mătrăgunii, a măselariței și a cucutei.

Izolarea principiilor active din plante a constituit o preocupare a științei chimice încă de la începuturile ei. Primul succes în această direcție este semnalat în secolul al XVII-lea, cînd Dan Ludovici și Robert Boyle au izolat alcaloidul principal din opiu, magisterium opii, în stare impură. Baumé, în secolul următor, a studiat de asemenea această substanță. Începutul chimiei alcaloizilor se situează în momentul cînd alcaloidul din opiu a fost obținut în stare cristalizată (Derosne, 1804; Sertürner, 1806). În 1817, Sertürner a perfecționat metoda de izolare a acestui alcaloid, pe care l-a numit *morfină*, făcînd totodată observația importantă că el formează săruri cu acizii și este deci *bazic*.

O dată cunoscută metoda de izolare din plante, a urmat o perioadă în care au fost descoperiți în succesiune rapidă numeroși alcaloizi. Remarcabile sînt lucrările de pionier ale lui Pelletier, în colaborare cu Caventou și alți elevi ai săi. Aceștia au izolat stricnina și veratrina (1818), brucina (1819),

chinina, cinconina și colchicina (1820), narceina (1832) și tebaina (1835). Descoperirea de noi alcaloizi în plante se continuă de atunci fără întrerupere pînă în zilele noastre.

Numele de *alcaloizi* (Meissner, 1818) oglindește interesul deosebit atribuit de primii cercetători *caracterului bazic* al acestor substanțe de origine vegetală, producerea de compuși azotați fiind considerată pe vremea aceea ca un privilegiu al organismului animal. Singurul compus azotat bazic cunoscut la începutul secolului al XIX-lea era amoniacul; aminele simple au fost descoperite mai tîrziu (anilina în 1826, iar aminele alifatice abia în 1850). Se înțelege astfel pentru ce alcaloizii au fost considerați multă vreme ca reprezentanții unei categorii noi de compuși organici.

Pe măsură ce s-a intensificat cercetarea produșilor vegetali, s-au descoperit în plante și alți compuși bazici, aparținînd celor mai variate clase de compuși organici. În cursul timpului au fost identificate în plante: amine simple ca metilamina și trimetilamina, amino-alcooli, lecitine, amino-acizi bazici, betaine, metil-purine (de ex. cafeina) etc. Multe substanțe de origine animală sînt înrudite chimic-structural cu bazele vegetale. Vom aminti adrenalina cu structură asemănătoare cu a efedrinei și aminele biogene ce iau naștere din proteine, sub acțiunea bacteriilor de putrezire și se găsesc și în vegetale.

Noțiunea istorică de alcaloid face parte dintre acele concepte nechimice, care datează dintr-o epocă anterioară teoriei structurii și care, întocmai ca noțiunile de tanin și vitamină, nu pot fi puse de acord cu o clasificare logică a substanțelor organice, bazată pe teoria structurii. Menținerea noțiunii de alcaloid este totuși utilă din punct de vedere practic, avînd în vedere numărul mare de compuși azotați ce se găsesc în plante. În cartea de față vom cuprinde sub denumirea de alcaloizi, numai *compuși azotați de origine vegetală cu structură heterociclică*, celelalte baze vegetale fiind tratate împreună cu analogii lor structurali. Clasificarea acestor compuși se va face, pe cît posibil, ținînd seama de structura inelelor heterociclice din moleculele lor.

Cercetarea chimică a alcaloizilor a constituit în ultimii 150 de ani și constituie încă o preocupare permanentă și vie a chimiștilor organicieni. Întocmai ca în clasa terpenoidelor și a steroidelor, studiul alcaloizilor, pe lîngă marele interes pe care îl prezintă în sine, a condus și la descoperirea sau dezvoltarea multor reacții chimice de interes general. Mulți alcaloizi au structuri complicate a căror deslușire a constituit un prilej unic pentru experimentarea metodelor chimice și fizico-chimice celor mai avansate. Progresul în această direcție se poate aprecia considerînd dezvoltarea metodelor de lucru ce s-a produs de la primele sinteze de alcaloizi (coniina, 1886; nicotina, 1904), pînă la sintezele moderne ale chininei, morfinei, reserpinei și stricninei, care se numără printre cele mai complicate și delicate lucrări de sinteză efectuate pînă astăzi. Pe de altă parte, cercetările din domeniul alcaloizilor au inspirat un număr mare de sinteze de compuși cu structuri mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale alcaloizilor; printre aceștia se numără medicamente de valoare terapeutică mare.

Răspîndire şi biogeneză. Plantele producătoare de alcaloizi sînt mult răspîndite. Cele mai multe fac parte dintre dicotiledonate, mai rar dintre monocotiledonate şi criptogame.

Au fost izolaţi sau identificaţi în plante, pînă în prezent, peste o mie alcaloizi (din circa 100 familii botanice) şi se apreciază că numai 2% din toate speciile de plante cunoscute au fost cercetate în ceea ce priveşte conţinutul lor în alcaloizi.

Un anumit alcaloid nu apare, de obicei, decît într-o singură plantă sau în puţine specii aparţinînd aceluiaşi gen botanic. Numai cîţiva alcaloizi cu structură simplă se găsesc în plante aparţinînd unor specii mult diferite.

O plantă conţine rareori un singur alcaloid; de obicei se întîlnesc în aceeaşi plantă mai mulţi alcaloizi cu structură asemănătoare. Astfel, chinina şi cinconina sînt însoţite, în coaja de chinină, de vreo alţi douăzeci de alcaloizi deosebindu-se numai puţin între ei ca structură. Asemenea familii de alcaloizi apar şi în frunzele de coca, în tutun şi în alte plante, după cum se va vedea mai departe.

Conţinutul în alcaloizi al unei plante variază mult cu regiunea, clima şi anotimpul. Multe plante tropicale, deşi se dezvoltă normal, pierd facultatea de a sintetiza alcaloizi cînd sînt transplantate în regiuni cu climă temperată sau rece. Alte multe plante nu conţin alcaloizi. Din aceste fapte se poate conchide că alcaloizii nu îndeplinesc o funcţiune fiziologică de importanţă vitală, în plante, cum îndeplinesc, de exemplu, hidraţii de carbon, amino-acizii, grăsimile şi purinele. (Aceeaşi observaţie este valabilă şi pentru terpenoide care, de asemenea, apar numai sporadic în regnul vegetal.)

Părerile privitoare la rolul fiziologic al alcaloizilor în plante sînt încă puţin precizate. Alcaloizii ar putea constitui mijloace de apărare ale plantei împotriva insectelor sau animalelor superioare. Alte teorii consideră alcaloizii ca produşi de dezasimilaţie a proteinelor, pe care planta, din lipsa unor posibilităţi de excreţie comparabile cu ale animalelor, îi depune în organele sale. Alcaloizii ar juca deci acelaşi rol ca ureea şi acidul uric în organismul animal. Împotriva acestei păreri se pot aduce obiecţii serioase. În primul rînd pare puţin probabil ca planta să construiască molecule, uneori uriaşe şi complicate, pentru a fixa un singur atom de azot. Pe de altă parte, nu se poate explica pentru ce o funcţiune fiziologică de importanţa procesului de excreţie (în cazul cînd ar fi într-adevăr necesar plantei) s-ar îndeplini pe căi atît de diverse în specii botanice înrudite, atunci cînd alte procese de importanţă vitală, asimilaţia bioxidului de carbon, glicoliza etc., se fac, în toate plantele, printr-un mecanism identic.

Plantele folosesc ca materii prime, pentru sinteza alcaloizilor, amino-acizi naturali sau produşi de degradare biochimică ai acestora, cum sînt aminele biogene şi aldehide provenite din decarboxilarea oxidantă a amino-acizilor. În biosinteza alcaloizilor joacă un mare rol reacţia Mannich, la care participă o amină, o aldehidă şi un compus capabil să ia parte la o condensare aldolică sub formă de componentă metilenică. La rezolvarea problemei biogenezei alcaloizilor au adus contribuţii importante R. Robinson, Cl. Schöpf şi R. B. Woodward. Cunoştinţele în acest domeniu sînt astăzi destul de avansate spre a fi de ajutor, în unele cazuri, la stabilirea structurii alcaloizilor.

Stare naturală, izolare. Alcaloizii sînt localizați, de cele mai multe ori, în anumite organe ale plantei, frunze, semințe, rădăcini sau coajă.

În plante, alcaloizii se găsesc ca săruri ale acizilor vegetali obișnuiți, cum sînt acidul citric, acidul malic, acidul tartric și acidul oxalic; în cîteva plante, alcaloizii sînt însă legați de acizi specifici. Astfel se întîlnesc: acidul fumaric, în fumariță *(Fumaria officinalis)*, acidul aconitic în omag (diverse specii de *Aconitum*), acidul chelidonic în rostopască *(Chelidonium majus)* și în stirigoaie *(Veratum album)*, acidul meconic în opiu și acidul chinic în coaja de china.

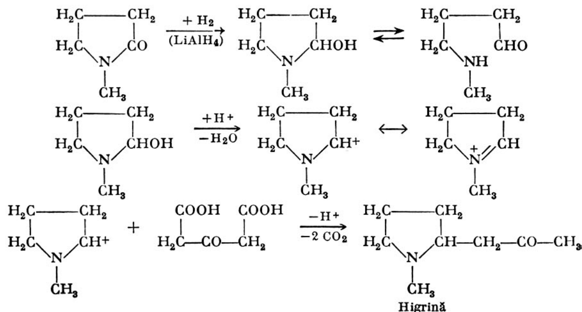
Pentru izolarea alcaloizilor se tratează planta mărunțită, sau extractul ei apos cu o bază (hidroxid alcalin sau amoniac), spre a pune în libertate alcaloidul din sărurile sale. Apoi se extrage soluția cu un dizolvant (eter, cloroform). În cazul alcaloizilor volatili, cum este nicotina, se folosește și distilarea cu vapori de apă. Mulți alcaloizi formează precipitate insolubile sau săruri greu solubile, cu unii reactivi caracteristici cum sînt: taninul, ferocianura de potasiu, acidul picric și alți nitro-derivați similari, clorura de platină, clorura de aur, iod-iodura de potasiu, iodura dublă de potasiu și de bismut, acidul fosforwolframic și acidul fosformolibdenic.

1. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIDINIC

Higrina, $C_8H_{15}ON$, (lichidă, p. f. 92—94°/20 mm, slab levogiră) este conținută, alături de alți alcaloizi, în frunzele de coca (v. „Cocaina“).

Structura higrinei a fost stabilită de Liebermann (1889). Grupa cetonică din higrină a fost identificată prin formarea unei oxime. Oxidarea cu acid cromic duce la acidul N-metilpirolidin-α-carboxilic, numit *acid higric*.

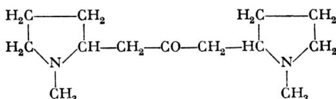
O sinteză a higrinei a fost efectuată prin reducerea blîndă a N-metilpirolidonei, cu hidrură de litiu-aluminiu; amino-aldehida obținută (și pe alte căi) a fost condensată cu acid aceton-dicarboxilic (reacție Mannich; v. vol. I) (Robinson, 1936; Anet și colab. 1949; Galinovsky, 1951):



Alături de higrină se formează în această reacţie şi cuschigrină, prin condensarea a două molecule de amino-aldehidă, cu o moleculă de acid acetondicarboxilic.

Reacţia de mai sus este o aplicaţie a sintezei tropinonei după R. Robinson (v. p. 936). Reacţiile de acest fel au loc în soluţie apoasă, la *pH* circa 7, şi de aceea se numesc reacţii decurgînd „în condiţii fiziologice" (Cl. Schöpf).

Cuschigrina, $C_{13}H_{24}ON_2$, lichidă, p. f. 185°/32 mm, optic inactivă, este alcaloidul principal din frunzele de cusco boliviene, în care se găseşte alături de higrină. Prin oxidare cu acid cromic trece în acid higric. Molecula cuschigrinei conţine două grupe de amină terţiară şi o grupă cetonică, capabilă să formeze o oximă.



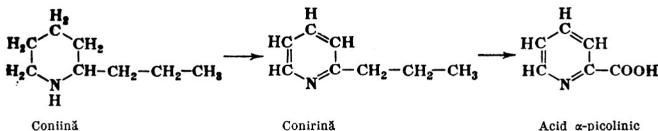
Cuschigrină

2. ALCALOIZI CU NUCLEU PIPERIDINIC SAU PIRIDINIC

Alcaloizii din cucută. În cucută *(Conium maculatum)*, îndeosebi în seminţele acestei plante, se găsesc, sub formă de săruri cu acidul malic şi cu acidul cafeic, mai mulţi alcaloizi, anume: *coniina*, N-*metilconiina*, *conhidrina*, *pseudoconhidrina* şi γ-*coniceina*.

Coniina a fost găsită în multe alte plante, ca pătrunjelul cîinelui *(Aethusa cynapium)*, rodul pămîntului *(Arum maculatum)*, *Arisarum vulgare* şi *Caladium bulbosum.*

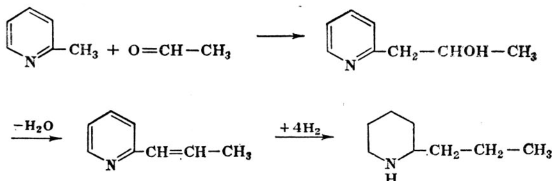
Coniina, $C_8H_{17}N$ (lichidă, p. f. 166°, dextrogiră), se transformă prin dehidrogenare blîndă cu acetat de argint, sau prin distilarea clorhidratului ei cu pulbere de zinc, în α-propilpiridină sau *conirină.* Oxidarea acesteia din urmă duce la acidul α-picolinic:



Coniină Conirină Acid α-picolinic

Din aceste degradări rezultă, pentru coniină, structura α-propilpiperidinei. Prin hidrogenare cu acid iodhidric, coniina se transformă în *n*-octan, ceea ce confirmă această structură.

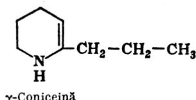
Sinteza coniinei, care este totodată prima sinteză a unui alcaloid natural, a fost realizată de Ladenburg (1886) pornind de la α-picolină:



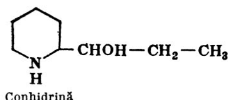
Se obține astfel (±)-coniina, care poate fi scindată în cele două forme optic active, cu ajutorul acidului tartric.

Coniina este o otravă puternică; ea produce o paralizie a nervilor motori. În doze mari produce moartea, prin paralizia centrului respirator. Sucul de cucută se folosea, în antichitatea grecească, pentru executarea condamnaților la moarte.

N-*Metilconiina* (p. f. 175°) se găsește în diverse specii de cucută, atît în forma dextrogiră, cît și în cea levogiră. Se poate obține și sintetic, prin metilarea coniinei.



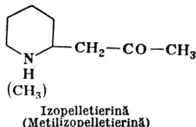
γ-Coniceină



Conhidrină

γ-*Coniceina*, $C_8H_{15}N$, optic inactivă, conține în moleculă doi atomi de hidrogen mai puțin decît coniina și trece ușor, prin hidrogenare, în (±)-coniină.

Conhidrina, $C_8H_{17}ON$, (cristale, p. t. 120—121°) este un alcool secundar derivînd de la coniină. *Pseudoconhidrina*, izomeră cu ea, conține grupa OH în nucleu, în poziția 5.



Izopelletierină
(Metilizopelletierină)

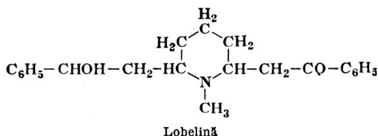
Alcaloizii monociclici din scoarța rădăcinii de rodiu. O structură asemănătoare cu a coniinei au cei doi alcaloizi secundari din scoarța rădăcinii de rodiu *(Punica granatum)*: *izopelletierina* și *metilizopelletierina* care însoțesc alcaloidul principal *pseudopelletierina* (v. acolo).

Ambii apar în natură sub formă de racemici și pot fi scindați în enantiomeri. Reducerea grupei carbonilice, prin metoda Kijner-Wolff, duce la (±)-coniină. Afirmația mai veche privind existența unui alcaloid, numit pelletierină, izomer cu izopelletierina dar conținînd o funcțiune aldehidică, nu a fost confirmată de cercetarea modernă.

Izopelletierina a fost sintetizată printr-o reacție analoagă sintezei „în condiții fiziologice“ a higrinei, descrise mai sus, pornind de la δ-aminovaleraldehidă și acid aceton-dicarboxilic (la *pH* 7 și apoi *pH* 11) (Schöpf, 1949; Anet și colab., 1950; v. și „Sparteina“).

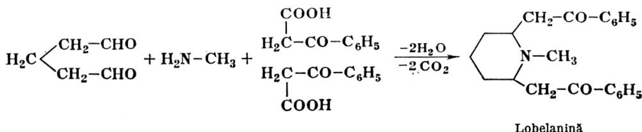
Alcaloizii din Lobelia inflata. *Lobelina*, $C_{22}H_{27}O_2N$, (p. t. 130°, levogiră), alcaloidul principal din *Lobelia inflata*, are, după Wieland, structura unei hidroxi-cetone derivînd de la N-metilpiperidină. În plante, lobelina este însoțită de dicetona corespunzătoare, *lobelanina* și de dialcoolul, *lobelanidina*, de derivații nemetilați la azot, *norlobelanina* și *norlobelanidina* și de alți alcaloizi (în total 14).

Lobelina este un excitant al centrului respirator și servește la combaterea astmului.



Lobelină

Lobelanina a fost obținută prin sinteză „în condiții fiziologice“ (Cl. Schöpf, 1935) constînd în condensarea dialdehidei glutarice, cu clorhidratul metilaminei și cu acid benzoilacetic (în soluție apoasă, tamponată la *pH* 4, la 25°):



Lobelanină

Ca produși secundari, în această sinteză, se mai formează și compușii rezultați prin reducerea dicetonei de mai sus: lobelina și lobelanidina.

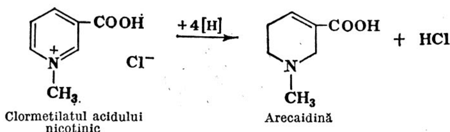
Alcaloizii din nuca de betel. Din fructul palmierului de betel *(Areca catechu)*, au fost izolați cinci alcaloizi: *arecolina*, *arecaidina*, *guvacina*, *guvacolina* și *arecolidina*.

Arecolina, $C_8H_{13}O_2N$ (ulei foarte bazic, volatil cu vapori de apă, cu p. f. 209°), este esterul metilic al *arecaidinei*, $C_7H_{11}O_2N$ (cristale, ușor solubile în apă; p. t. 232°). Cei doi atomi de oxigen ai moleculei aparțin unei grupe carboxil. Atomul de azot poartă o grupă metil, care poate fi îndepărtată ca CH_3Cl, prin încălzire cu HCl la 240°. Formula arecaidinei poate fi desfășurată deci astfel:



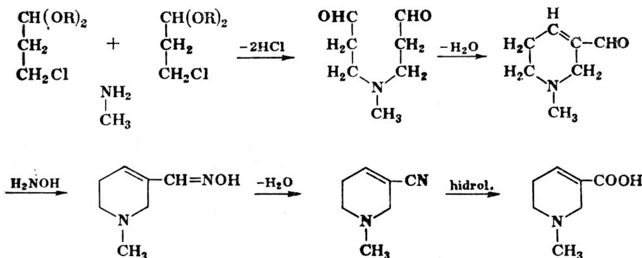
$$CH_3\text{—}N{<}C_5H_7\text{—}COOH$$

de unde s-a tras concluzia că această substanță este un tetrahidroderivat al acidului nicotinic N-metilat. Această ipoteză a fost confirmată prin sinteză, şi anume prin reducerea clormetilatului acidului nicotinic, cu staniu şi acid clorhidric (Jahn, 1888):



Clormetilatul acidului nicotinic
Arecaidină

Arecaidina nefiind optic activă, dubla legătură nu poate fi situată decît în pozițiile 2,3 sau 3,4. Locul dublei legături a fost determinat printr-o altă sinteză care constă în condensarea acetalului β-clorpropionaldehidei cu metilamină, saponificarea diacetalului obținut şi condensarea intramoleculară a dialdehidei formate. Aldehida ciclică nesaturată obținută a fost apoi transformată în acidul respectiv, arecaidina, prin prepararea oximei, deshidratarea acesteia pînă la nitril şi hidroliză (A. Wohl, 1907):



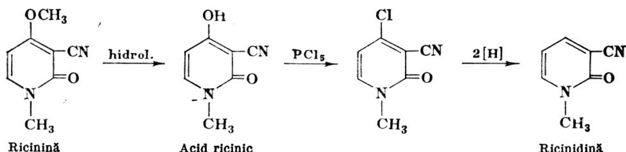
Guvacina, $C_6H_9O_2N$, se deosebeşte de arecaidină prin lipsa grupei metil de la atomul de azot. Ea este deci o norarecaidină. *Guvacolina*, $C_7H_{11}O_2N$, este esterul metilic al guvacinei.

Nuca de betel este utilizată pe scară întinsă de populația Indiei şi a insulelor Oceanului Pacific, ca stimulent şi narcotic slab. O bucată din acest fruct, mestecată în gură împreună cu puțin var (pentru a pune în libertate baza din sărurile ei) provoacă o senzație de euforie. În doze mari arecaidina este toxică.

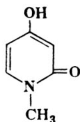
Alcaloidul din ricin. *Ricinina*, $C_8H_8O_2N_2$, (p. t. 201°; optic inactivă; practic neutră; gust amar) se izolează din semințele şi din plantele tinere de *Ricinus communis*. Toxicitatea mare a semințelor de ricin nu se datoreşte decît în parte ricininei; planta mai conține o toxină vegetală proteică, *ricina*.

Structura ricininei a fost stabilită prin distilare cu pulbere de zinc, care duce la piridină. Prin hidrogenare catalitică, ricinina se combină cu patru atomi de hidrogen, dînd tetrahidroricinina. De aici urmează că ricinina este un derivat al dihidropiridinei.

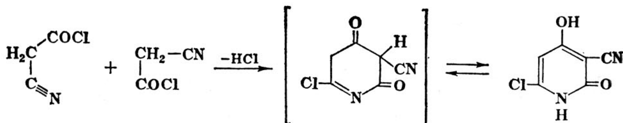
Prin tratare cu alcalii, ricinina elimină alcool metilic şi trece în hidroxiderivatul respectiv, numit *acid ricinic*. În această combinaţie, grupa OH poate fi înlocuită prin clor, iar clorul se elimină prin hidrogenare, obţinîndu-se *ricinidina*. Hidroliza acestei substanţe duce la acidul corespunzător, care este acidul 1-metil-2-piridon-3-carboxilic, după cum s-a dovedit prin sinteză:



Prin încălzirea ricininei sau a acidului ricinic, cu acid clorhidric concentrat, la 150°, se elimină bioxid de carbon şi amoniac, obţinîndu-se 1-metil-4-hidroxi-2-piridona, cu structura alăturată, confirmată prin sinteză.



Din toate aceste reacţii de degradare s-a dedus, pentru ricinină, structura arătată mai sus a 1-metil-3-cian-4-metoxi-2-piridonei. Prin patru sinteze diferite s-a putut verifica această structură. Una dintre acestea (Schroetter, 1934) se bazează pe autocondensarea spontană a clorurii acidului cianacetic, care dă naştere nitrilului acidului 2,4-dihidroxi-6-clornicotinic (acid 6-clornorricinic):



Prin metilarea sării disodice a acestui compus cu sulfat de metil şi eliminarea clorului prin reducere cu zinc şi acid sulfuric, se obţine acidul ricinic, formulat mai sus. Înlocuirea grupei OH cu Cl, în acidul ricinic şi a clorului cu metoxil, duce la ricinină.

3. ALCALOIZI CU UN INEL PIRIDINIC LEGAT DE UN INEL PIROLIDINIC SAU PIPERIDINIC

Nicotina, principalul alcaloid din tutun (diferite specii de *Nicotiana*, din familia solanaceelor, printre care cele mai importante sînt *N. tabacum* și *N. rustica*, ambele cultivate), este însoțită în plantă de 11 alți alcaloizi ce apar în cantități mult mai mici. Aceștia se împart, după structura lor, în trei grupe:

Alcaloizi cu un singur inel:	*Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel pirolidinic:*	*Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel piperidinic sau piridinic:*
Pirolidină	(−)-Nicotină	Anabasină
N-Metilpirolidină	Nicotirină	N-Metilanabasină
Piperidină	(−)-Nornicotină	Anatabină
	(+)-Nornicotină	N-Metilanatabină
		2,3′-Dipiridil

În afară de tutun, nicotina mai apare în numeroase alte plante (printre care cîteva specii de *Lycopodium*), însă întotdeauna în cantități mici. Anabasina, care se găsește în tutun numai în proporție foarte mică, este alcaloidul principal din *Anabasis aphylla*, o chenopodiacee. (+)-Nornicotina se găsește într-o solanacee australiană *(Duboisia hopwoodii)* și în cantitate mică în tutun (din care se izolează ca (±)-nornicotină).

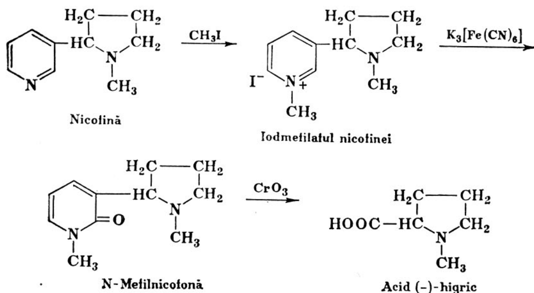
Nicotina se găsește în frunzele de tutun sub forma sărurilor cu acizii citric și malic. *Nicotiana tabacum* conține circa 2%, iar *Nicotiana rustica* circa 8% nicotină. Nicotina brută se prepară de obicei din praf de tutun, prin tratare cu hidroxid de sodiu, distilare cu aburi și extragere cu un dizolvant. Nicotina se purifică prin distilare într-o atmosferă de gaz inert sau prin recristalizarea oxalatului.

Nicotina, $C_{10}H_{14}N_2$, este un lichid incolor, cu p. f. 246°, levogir, $[\alpha]_D$ −163°; sărurile nicotinei sînt dextrogire. Nicotina se dizolvă în apă, în orice proporții, la temperaturi mai joase de 60° și mai înalte de 210°; între aceste limite este numai parțial miscibilă cu apa. Nicotina este solubilă în dizolvanții organici. La aer se colorează brun.

Structura nicotinei a fost stabilită prin reacții de degradare și prin sinteze. Oxidarea cu diverși agenți oxidanți duce la acidul β-piridin-carboxilic, numit *acid nicotinic*. Nicotina este, prin urmare, un derivat al piridinei, avînd o grupă $C_5H_{10}N$, în poziția β. Grupa aceasta s-a dovedit a fi N-metilpirolidină. Așadar nicotina este: α-(β′-piridil)-N-metilpirolidina.

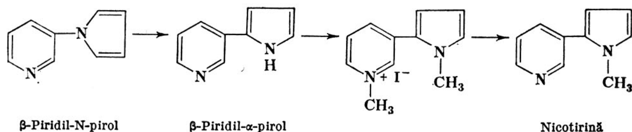
Inelul pirolidinic din nicotină a fost pus în evidență (Karrer, 1925) prin următoarele reacții: nicotina se transformă în iodmetilatul ei; acesta se oxidează în mediu alcalin, cu fericianură de potasiu și dă derivatul corespunzător al piridonei, N-metilnicotona. În compusul

acesta, nucleul piridinic este suficient de sensibil la oxidare pentru a fi distrus cu anhidridă cromică:



Se obține astfel acidul N-metilpirolidin-α-carboxilic, sau acidul higric și anume în forma levogiră, același care se formează din higrină, din (—)-stahidrină și din (—)-prolină. Configurația sterică a nicotinei este deci aceeași ca a amino-acizilor naturali.

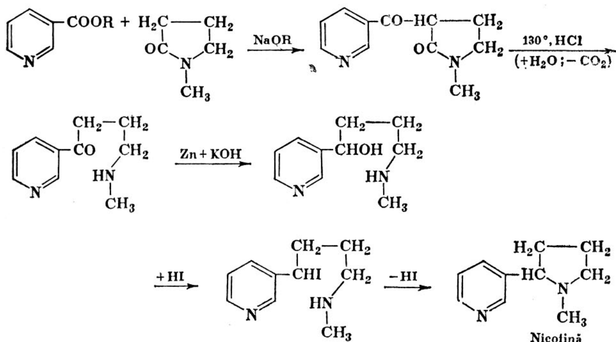
O primă sinteză a nicotinei a fost realizată de A. Pictet (1904). Prin distilarea uscată a sării acidului mucic cu β-aminopiridină se formează întîi β-piridil-N-pirolul. Trecut printr-un tub încălzit la roșu, acest compus se izomerizează (p. 587), dînd β-piridil-α-pirol care, alchilat cu iodură de metil, trece în iodmetilatul nicotirinei. Prin distilarea acestuia cu var se obține apoi *nicotirina*:



β-Piridil-N-pirol β-Piridil-α-pirol Nicotirină

Nicotirina se formează și din nicotină, prin dehidrogenare cu agenți oxidanți slabi. Prin hidrogenarea nucleului pirolic al nicotirinei, se formează nicotina. Pictet a realizat această reacție iodurînd și bromurînd succesiv nicotirina, în nucleul pirolic, și reducînd compușii obținuți, cu zinc și acid clorhidric. Mai tîrziu, hidrogenarea nicotirinei, în nicotină, s-a făcut și pe cale catalitică.

O altă sinteză a nicotinei se bazează pe condensarea esterului acidului nicotinic, cu N-metilpirolidonă, în prezența etoxidului de sodiu (Späth, 1928):



(—)-Nicotina este un toxic puternic. Doza letală pentru om este de aprox. 40 mg. În cantități mici nicotina acționează ca un excitant al nervilor centrali și periferici; ea provoacă o secreție mărită a glandelor și o contracție a vaselor sanguine, deci o creștere a tensiunii arteriale. (+)-Nicotina are o acțiune fiziologică de circa 8 ori mai slabă decît (—)-nicotina naturală. Nicotina este un toxic puternic pentru insecte și servește ca insecticid în grădinărie.

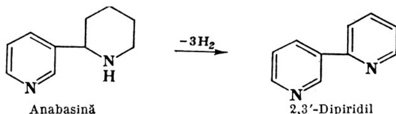
Printre alcaloizii care însoțesc nicotina în frunzele de tutun (în proporție de 2—5%) au fost identificate următoarele substanțe:

Nicotirina, $C_{10}H_{10}N_2$, sau bisdehidronicotina, un lichid incolor cu p.f. 280°, se obține și ca intermediar în sinteza nicotinei după Pictet (v. formularea mai sus).

(—)-*Nornicotina*, $C_9H_{12}N_2$ (nicotină fără metil la azot), se găsește în cantitate foarte mică, împreună cu (+)-*nornicotina* (ca racemic), în frunzele de tutun obișnuit. (—)-Nornicotina este însă alcaloidul principal din numeroase specii sălbatice de nicotiana.

Anabasina, $C_{10}H_{14}N_2$, levogiră, izomeră cu nicotina, se găsește în tutun numai în cantități foarte mici, este însă alcaloidul principal al unei plante asiatice, *Anabasis aphylla* (A. Orecov, 1928). Prin oxidare anabasina dă acid nicotinic, iar prin dehidrogenare catalitică dă 2,3′-*dipiridil* (un compus

care de asemenea se găsește în tutun). De aici s-a dedus că anabasina are următoarea structură, confirmată prin sinteză:

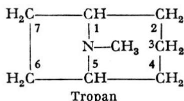


Anatabina, $C_{10}H_{12}N_2$, care se izolează din capul de distilare al nicotinei brute, are o structură analoagă anabasinei, cu o dublă legătură în inelul piperidinic.

Fumul de țigară conține nicotină și alți cîțiva dintre alcaloizii din tutun, precum și produși de descompunere ai acestora, printre care vom menționa numai *miosmina*, $C_9H_{10}N_2$, o nornicotină, conținînd o dublă legătură în inelul pirolidinic. Din fumul de tutun se depun gudroane, în care au fost identificate hidrocarburi cancerigene. Cancerul pulmonar este mai răspîndit printre fumătorii de țigarete decît printre nefumători.

4. ALCALOIZI DIN GRUPA TROPANULUI ȘI A PSEUDOPELLETIERINEI

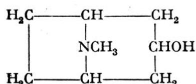
Alcaloizi din grupa tropanului. În diferite specii de plante din familiile solanaceelor, convolvulaceelor, dioscoreaceelor și eritroxilaceelor s-au izolat vreo 25 de alcaloizi, care au cu toții compoziția unor esteri și dau la hidroliză un acid și un amino-alcool. Amino-alcoolii izolați derivă de la amina terțiară biciclică, *tropanul*.

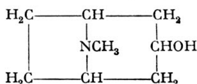


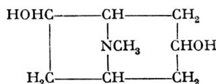
Tropan

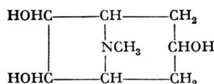
Amino-alcoolii se deosebesc între ei prin conținutul în oxigen. Toți derivații tropanului găsiți pînă acum în natură posedă o grupă hidroxil în poziția 3. Alte grupe OH pot exista în pozițiile 6 și 7. Între aceste două poziții din urmă se poate închide un inel epoxidic. În unii alcaloizi apare o grupă COOH în poziția 2. În toți alcaloizii naturali din această grupă, hidroxilul din poziția 3 este esterificat. Următoarele formule reprezintă principalii

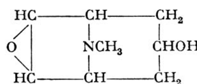
amino-alcooli naturali; se indică sub aceste formule şi acizii cu care aceşti alcooli sînt esterificaţi, la hidroxilul din poziţia 3, în alcaloizii naturali.

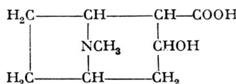

Tropina
[cu acid (—)-tropic: hiosciamină]
[cu acid (±)-tropic: atropină]
[cu acid veratric: convolamină]


Pseudotropina
[cu acid tiglic: tigloidină]
[cu acid benzoic: tropacocaină]


3,6-Dihidroxitropan
[cu acid izovalerianic: valeroidină]


Teloidina
[cu acid tiglic: meteloidină]

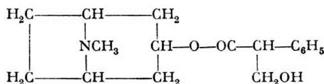

Scopina
[cu acid (—)-tropic: scopolamină]


Ecgonina
[cu acid benzoic, metanol: cocaină]
[cu acid cinamic, metanol: cinamil-cocaină (despre truxiline, v. p. 938(]

Alcaloizii din solanacee. În unele specii de solanacee, cum sînt mătrăguna *(Atropa belladonna)*, măselariţa *(Hyoscyamus niger)* şi ciumăfaia sau laurul porcesc *(Datura stramonium)* se găsesc mai mulţi alcaloizi înrudiţi între ei, printre care cei mai importanţi sînt *atropina*, racemică, enantiomerul ei levogir, *hiosciamina*, şi *scopolamina* levogiră. Proprietăţile fizice, chimice şi fiziologice ale acestor alcaloizi sînt mult asemănătoare. Separarea lor se efectuează cel mai bine prin cristalizarea fracţionată a cloroauraţilor.

Atropina şi hiosciamina. Hiosciamina, $C_{17}H_{23}O_3N$, este esterul *tropinei* cu acidul (—)-tropic (v. p. 108); *atropina* este esterul aceluiaşi amino-alcool cu acidul (±)-tropic. Hiosciamina este forma în care apare alcaloidul în plante; atropina se formează din hiosciamină, prin racemizare. Aceasta se produce uşor în cursul operaţiilor de izolare. S-a dovedit însă că şi atropina se găseşte în cantităţi mici în plante.

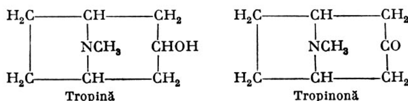
Atropina şi hiosciamina au fost reconstituite, prin esterificarea tropinei cu acizii respectivi (Ladenburg, 1879).


Atropină, Hiosciamină

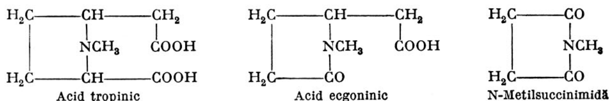
Se numesc *tropeine*, produşii sintetici obţinuţi prin esterificarea tropinei cu alţi acizi, de ex. cu acid benzoic, mandelic sau benzilic. Acţiunea lor fiziologică este puţin deosebită de a atropinei.

Structura tropinei a fost studiată de Ladenburg, Merling şi a fost stabilită în cursul unei cercetări clasice de Willstaetter (1901).

Tropina, $C_8H_{15}ON$, este o bază terțiară, conținînd o grupă N-metil și un hidroxil alcoolic. Prin oxidare blîndă, tropina trece în cetona respectivă, *tropinona*. Aceasta dă prin condensare cu benzaldehidă un derivat dibenzilidenic, iar sub acțiunea acidului azotos formează un derivat diizonitrozo; ea conține deci două grupe CH_2 adiacente carbonilului.

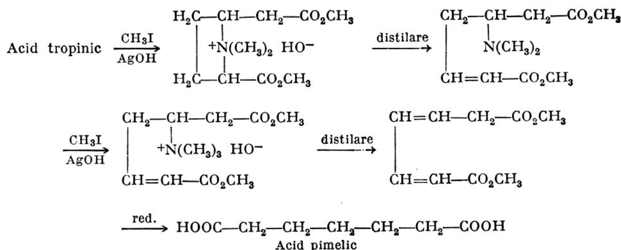


Prin oxidarea energică a tropinonei se obțin: *acidul tropinic*, *acidul ecgoninic* și N-*metilsuccinimida*:



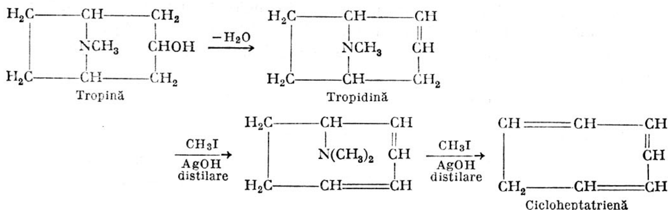
Izolarea N-metilsuccinimidei dovedește existența inelului pirolidinic în molecula tropinei.

Prin metilare totală, acidul tropinic trece într-o combinație cuaternară de amoniu care, prin degradare Hofmann, dă un amino-acid nesaturat. Repetînd aceste operații se obține un acid dicarboxilic dublu-nesaturat care, hidrogenat, se transformă în acid pimelic:

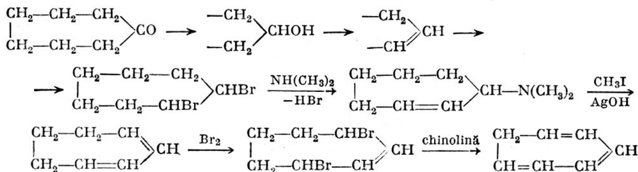


Formarea acidului pimelic, în această degradare, dovedește existența în tropină a unei catene neramificate de șapte atomi de carbon. Acești șapte

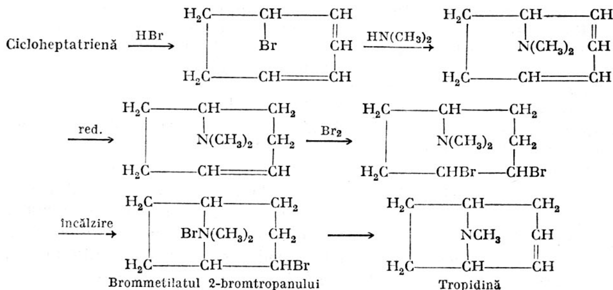
atomi fac parte dintr-un inel cicloheptanic, ceea ce s-a dovedit, prin degradare Hofmann, în modul următor:



O sinteză a tropinei porneşte de la cicloheptanonă (suberonă), care se transformă, prin următoarea succesiune de reacţii, în cicloheptatrienă (Willstaetter, 1901):

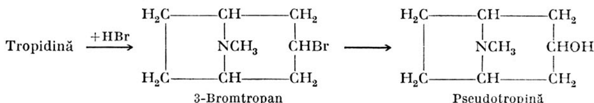


Cicloheptatriena adiţionează o moleculă de HBr şi dă o monobrom-cicloheptadienă, care trece cu dimetilamină în dimetilamino-cicloheptadienă. Prin reducerea uneia din dublele legături, adiţie de brom şi alchilare intramoleculară (încălzire), se ajunge la brommetilatul 2-bromtropanului, în care este închisă puntea de azot. Combinaţia aceasta se transformă în tropidină:



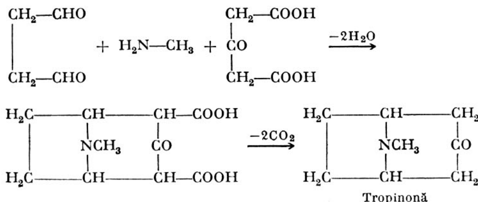
Transformarea brommetilatului, formulat mai sus, în tropidină se efectuează astfel: brommetilatul se trece în clormetilatul respectiv, care elimină la încălzire CH_3Cl, dînd 2-bromtropan. Acesta încălzit cu KOH dă tropidină.

Se adiționează apoi HBr la tropidină, obținîndu-se 3-bromtropanul. Această combinație hidrolizată cu acid sulfuric diluat se transformă în pseudotropină:



Pseudotropina, produsul final al acestei sinteze, este izomerul geometric (la grupa OH, deci epimerul; v. p. 939) al tropinei. Prin oxidare, pseudotropina trece în cetona respectivă, tropinona (v. mai sus). Aceasta redusă în mediu acid dă tropină, alături de pseudotropină.

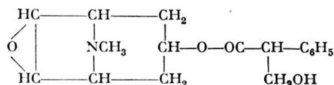
O sinteză simplă și elegantă a *tropinonei* a fost efectuată prin împreunarea succindialdehidei cu metilamină și acetonă, sau mai bine cu acid aceton-dicarboxilic în soluție apoasă (R. Robinson, 1917):



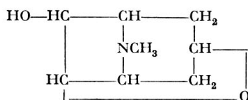
Atropina exercită o puternică acțiune asupra sistemului nervos parasimpatic. Ea produce o relaxare a mușchilor netezi, de aceea este utilizată ca medicament antispastic. Un inconvenient al utilizării atropinei ca medicament este acțiunea asupra sistemului nervos central, scăderea secreției gastrice și a glandelor salivare și sudoripare. În doze mari, atropina este puternic toxică. Hiosciamina are proprietăți fiziologice asemănătoare, dar mai puternice. În cantitate foarte mică, atropina provoacă o dilatare a pupilei (acțiune midriatică), o reacție biologică ce servește pentru recunoașterea acestui alcaloid.

Scopolamina, $C_{17}H_{21}O_4N$, este un alcaloid de asemenea mult răspîndit în solanacee. Prin hidroliză alcalină sau acidă, molecula scopolaminei se desface în acid tropic și un amino-alcool, analog tropinei, *scopina*. Scopina nu se obține pură decît atunci cînd hidroliza se face în condiții blînde, în mediu neutru, cu lipază (Willstaetter). Acizii izomerizează scopina în *scopo-*

lină, cu un inel oxidic între C^3 și C^6 (despre stereochimia acestui compus, v. mai departe).



Scopolamină



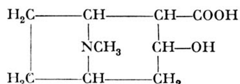
Scopolină

Scopolamina naturală este levogiră; prin hidroliză blîndă, ea trece în scopină (inactivă) și în acid (—)-tropic. Scopolamina se racemizează, ca și hiosciamina, cu mare ușurință.

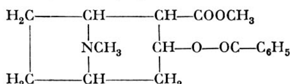
Sinteza totală a scopolaminei a fost realizată de G. Fodor (1956).

Alcaloizii din frunzele de coca. Principalul alcaloid din frunzele de *Erythroxylon coca*, un arbust originar din regiunea muntoasă a Americii de Sud, este *cocaina*, $C_{17}H_{21}O_4N$, un dublu ester, cu alcool metilic și cu acid benzoic, al unui hidroxi-amino-acid, (—)-*ecgonina*. Prin hidroliză cu apă fierbinte, cocaina trece în benzoil-(—)-ecgonină și alcool metilic. Prin hidroliză cu acizi sau alcalii se formează (—)-*ecgonina*, $C_9H_{15}O_3N$, alături de alcool metilic și de acid benzoic.

Structura (—)-ecgoninei se bazează pe următoarele reacții de degradare: oxidarea cu acid cromic duce la un acid β-cetonic, care pierde ușor CO_2, dînd tropinona. De asemenea se obțin prin oxidare acidul tropinic și acidul ecgoninic (v. formulele de mai sus). Formarea tropinonei dovedește că grupa OH, în ecgonină, ocupă același loc ca grupa OH în tropină. Formarea acizilor tropinic și ecgoninic arată că grupa COOH a ecgoninei se află în inelul piperidinic, și nu în inelul pirolidinic al moleculei (în cazul din urmă ar trebui să se obțină un derivat carboxilat al acidului tropinic). Din aceste reacții rezultă următoarele formule pentru (—)-ecgonină și pentru cocaină.



(—)-Ecgonină

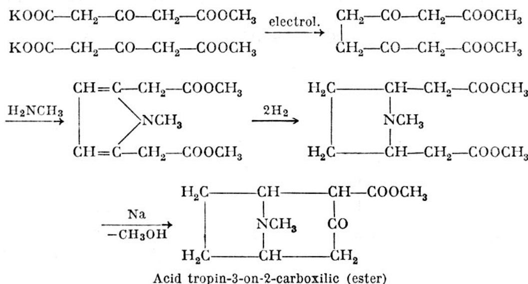


Cocaină

Ecgonina a fost sintetizată pornindu-se de la tropinonă, printr-o metodă cunoscută de preparare a acizilor β-cetonici (v. un exemplu, p. 54): combinația sodată a tropinonei dă, cu CO_2, acidul tropinon-carboxilic, care trece prin reducere în ecgonină (Willstaetter, 1901).

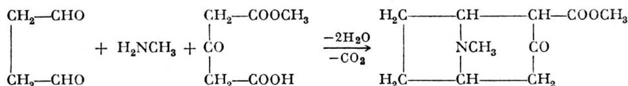
O altă sinteză pornește de la esterul-sare al acidului aceton-dicarboxilic, care se transformă prin electroliză (sinteză anodică; vol. I), în esterul acidului octan-3,6-dion-dicarboxilic. Această 1,4-dicetonă dă prin condensare cu metilamină, potrivit unei sinteze generale binecunoscute a inelului pirolic (p. 583), esterul acidului N-metil-2,5-piroldiacetic. Esterul corespunzător din seria pirolidinei, obținut prin hidrogenarea acestei combinații, se transformă

prin condensare intramoleculară de esteri, după Dieckmann, în esterul acidului tropin-3-on-2-carboxilic (Willstaetter, 1921):



Acid tropin-3-on-2-carboxilic (ester)

Acidul tropin-3-on-2-carboxilic se poate obţine şi prin extinderea metodei de sinteză a tropinonei după R. Robinson (v. mai sus), folosindu-se în locul acidului aceton-dicarboxilic esterul său monometilic:



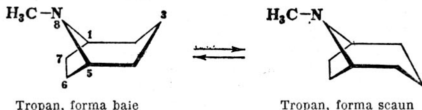
Prin reducerea esterului acidului tropinon-carboxilic se obţin trei ecgonine racemice. Una dintre acestea dă, prin scindare cu acid tartric, două ecgonine optic active din seria tropinei. Prin benzoilarea acestora se obţine (−)-cocaina naturală şi enantiomerul ei, (+)-cocaina. O a doua ecgonină racemică dă, după scindare cu acid bromcamfor-sulfonic, două pseudoecgonine optic active din seria pseudotropinei. Prin benzoilarea lor se obţin (+)-pseudococaina şi (−)-pseudococaina. Cea dintîi are proprietăţi puţin deosebite de ale cocainei naturale şi se întrebuinţează în medicină sub numele de *psicaină*. Despre cea de „a treia" ecgonină racemică sau aloecgonina v. mai departe.

Frunzele de coca serveau încă din vechime, indienilor din America de Sud, ca stimulent şi ca excitant. Cocaina este un anestezic întrebuinţat înainte în medicină. Ea are un efect paralizant asupra nervilor periferici, ceea ce produce o senzaţie de euforie. În doze mari, sau repetate, cocaina este toxică.

Printre alcaloizii care însoţesc cocaina în frunzele de coca, se numără, în afară de higrină şi cuschigrină, *cinamilcocaina*, esterul acidului cinamic cu metilecgonina, şi *truxilinele* α şi β, esterii celor doi acizi truxilici (vol. I) cu metilecgonina. În cantitate mică frunzele de coca mai conţin *benzoilecgonină* (v. mai sus). Spre a evita separarea acestor substanţe, se procedează, la prelucrarea industrială a frunzelor de coca din Java, în felul următor: se hidrolizează întîi amestecul tuturor alcaloizilor, inclusiv cocaina, pînă la ecgonină; aceasta se benzoilează apoi cu anhidridă benzoică şi se esterifică prin fierbere cu alcool metilic şi un acid mineral, obţinîndu-se cocaina.

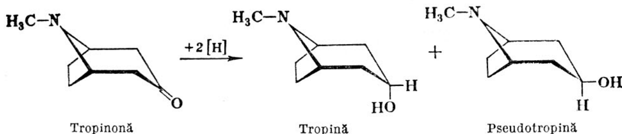
Stereochimia alcaloizilor din grupa tropanului. 1. Sistemul ciclic al *tropanului* (N-metil-8-aza[3,2,1]biciclooctan) conţine atomii repartizaţi în patru planuri, dintre care trei se întretaie în dreapta ce trece prin C^1 şi C^5. Cei doi atomi de carbon asimetrici, C^1 şi C^5, din tropan au structură identică. Tropanul este deci o *formă mezo,* optic inactivă (R. Willstaetter, 1923).

Tropanul poate exista în două forme conformaţionale, baie şi scaun. Aceste forme se transformă însă uşor una în alta (transformarea necesită o energie de activare mică), aşa că ele nu pot fi izolate; în soluţie cele două forme sînt în echilibru:



Tropan, forma baie — Tropan, forma scaun

2. *Tropina* (3-hidroxitropanul) trece prin oxidare în cetona corespunzătoare, *tropinona.* Prin hidrogenarea acesteia se obţin (în proporţie inegală) tropină şi un izomer al ei *pseudotropina:*

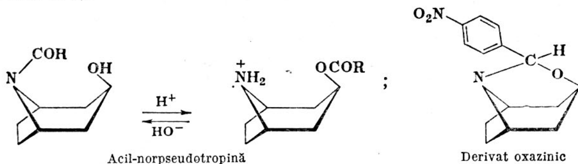


Tropinonă — Tropină — Pseudotropină

Tropina şi pseudotropina sînt izomeri *endo-exo,* datorită poziţiei diferite a grupei HO în raport cu sistemul biciclic. Ca şi tropanul, tropina şi pseudotropina au molecule simetrice, optic inactive.

Metoda cea mai sigură pentru a stabili vecinătatea spaţială a două grupe funcţionale dintr-o moleculă este de a transforma unul din izomeri într-un derivat ciclic, printr-o reacţie la care participă ambele grupe (de ex. formarea unei anhidride interne dintr-un acid dicarboxilic etc.). Echivalentă cu aceasta este metoda migrării unei grupe acil de la o grupă funcţională la cealaltă, căci o asemenea reacţie decurge de obicei printr-un intermediar ciclic (v. o aplicaţie a metodei la efedrină).

Metoda aceasta a fost aplicată la norpseudotropină (pseudotropină fără CH_3 la azot, obţinută din pseudotropină prin demetilare cu bromcian). N-Acil-norpseudotropina (în care grupa acil este acetil sau benzoil) se izomerizează, sub influenţa acizilor, prin migrarea grupei acil de la azot la oxigen, dînd O-acil-derivat; bazele provoacă o migrare în sens contrar (G. Fodor, 1952):

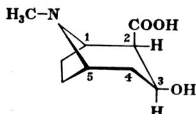


Acil-norpseudotropină — Derivat oxazinic

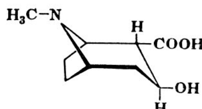
Cum benzoil-nortropina nu suferă o transpoziţie similară, rezultă că în tropină grupă OH ocupă poziţia *endo,* iar în pseudotropină poziţia *exo.* Concluzia acesta a fost confirmata prin obţinerea unui derivat ciclic, cu inel oxazinic, la condensarea norpseudotropinei cu *p*-nitrobenzaldehidă (Hardegger, 1953). Nortropina nu formează un derivat ciclic similar.

După cum se vede, în aceste reacții sistemul ciclic al tropanului are forma baie. Prin analogie cu ciclohexanul și cu piperidina, forma scaun ar trebui să fie mai stabilă decît forma baie. Este însă de remarcat că forma desemnată aici ca „baie" (în raport cu inelul piperidinic din tropan) este o formă „scaun", dacă o raportăm la inelul cicloheptanic din această moleculă. De aceea este probabil că diferența de stabilitate dintre cele două forme ale tropanului este mai mică decît la ciclohexan, așa că ele se transformă ușor una în alta.

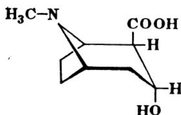
3. Ecgonina derivă formal de la tropină prin introducerea unei grupe carboxil în poziția 2. Prin aceasta, simetria inelului tropanului și al tropinei este suprimată, așa că ecgonina posedă patru atomi de carbon asimetrici neechivalenți (C^1, C^5, C^3 și C^2). O moleculă cu patru atomi asimetrici poate apărea, conform teoriei, în 16 forme optic active. În sisteme biciclice, numărul izomerilor se reduce însă la jumătate din cauza imposibilității sterice a existenței unora dintre formele tensionate (același caz ca la camfor; v. acolo). Sînt deci posibile opt ecgonine optic active, formînd patru racemici. (Evident sînt posibile tot atîtea cocaine, adică esteri metilici O-benzoilați ai ecgoninelor):



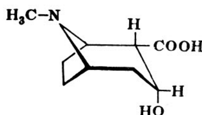
(±)-Ecgonină



(±)-Pseudoecgonină



(±)-Aloecgonină

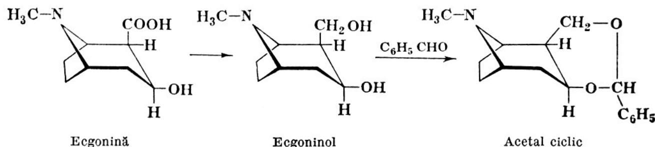


(±)-Pseudoaloecgonină

Problema configurației ecgoninelor (și a cocainelor) are deci două aspecte: configurația grupei OH în raport cu a carboxilului și configurația grupei OH în raport cu puntea de azot.

Prin tratarea ecgoninei cu alcalii, ea se transformă în pseudoecgonină (R. Willstaetter). Un asemenea tratament produce o epimerizare la carbonul de care este legată grupa carboxil (v. p. 127). În mod similar cocaina trece, cu metoxid de sodiu diluat, în esterul metilic al pseudoecgoninei. Ecgonina și pseudoecgonina se deosebesc deci prin configurația atomului C^2.

Prin reducerea grupei COOH din ecgonină, cu $LiAlH_4$, se obține un diol, *ecgoninolul*. Acesta formează cu benzaldehida un acetal ciclic (G. Fodor, 1952):



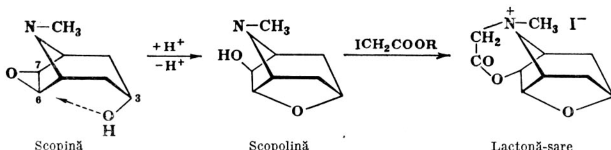
Ecgonină Ecgoninol Acetal ciclic

Diolul analog obţinut din pseudoecgonină nu formează un acetal ciclic. Rezultă de aici că în ecgonină (şi în cocaină) grupele COOH şi HO au poziţia *cis*, iar în pseudoecgonină au poziţia *trans*.

Configuraţia grupei HO de la C^3 din ecgonină şi pseudoecgonină a fost stabilită prin aceeaşi metodă ca la tropină: demetilare cu BrCN şi migrarea N $\rightleftarrows$ O a grupelor acil (Findlay, 1953; Fodor, 1954). Prin aceasta configuraţiile ecgoninei şi pseudoecgoninei au fost elucidate, conform formulelor de mai sus.

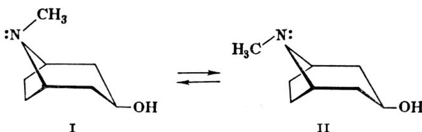
Prin reducerea, cu amalgam de sodiu, a acidului cetonic corespunzînd ecgoninei (sub formă de ester metilic), Willstaetter a obţinut, alături de produşii principali, ecgonina şi pseudoecgonina, o cantitate mică dintr-o „a treia ecgonină" (racemică). Aceasta este un amestec de aloecgonină şi pseudoaloecgonină. Acestea au putut fi izolate, mai tîrziu, prin hidrogenarea catalitică a aceluiaşi ester cetonic (Findlay, 1959).

4. După cum s-a arătat, *scopina*, amino-alcoolul obţinut din alcaloidul scopolamina, suferă uşor o izomerizare sub influenţa acizilor, dînd *scopolina*, care conţine un inel oxidic între C^3 şi C^6. Acest inel nu poate avea decît configuraţia *trans*, în raport cu puntea de azot. S-a dedus de aici că grupa OH de la C^3 a scopinei trebuie să aibă configuraţia *endo*. Din uşurinţa cu care se formează scopolina, urmează, mai departe, că inelul epoxidic C^6-C^7 din scopină şi scopolamină trebuie să aibă configuraţia *exo*. Într-adevăr, la formarea scopolinei, inelul epoxidic se deschide printr-un „atac pe la spate" din partea grupei OH de la C^3; noua grupă OH din poziţia C^7 a scopolinei, ce ia astfel naştere, trebuie să aibă configuraţia *exo*. Poziţia *exo* a grupei OH din scopolină şi implicit şi celelalte deducţii de mai sus au fost dovedite prin condensarea acestui compus cu esterul acidului iodacetic, ceea ce duce la un derivat ciclic ce este simultan lactonă şi sare cuaternară (Fodor, 1954):



Scopină Scopolină Lactonă-sare

5. În toate consideraţiile de mai sus, configuraţia grupei metil de la atomul de azot a rămas neprecizată. După cum se ştie (vol. I), aminele terţiare oscilează între două configuraţii I şi II, aşa că izolarea de izomeri de tipul următor nu este posibilă:

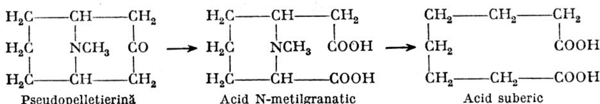


I II

La prepararea sării cuaternare cu ester iodacetic se formează un singur izomer şi anume cel derivînd de la I.

Alcaloizii din rădăcina de rodiu. Alcaloidul principal din scoarţa rădăcinii de rodiu este *pseudopelletierina* (*N-metilgranatonina*), $C_9H_{15}ON$. Structura acestui alcaloid, cunoscută în special prin lucrările lui Willstaetter, se aseamănă mult cu a tropinei, sau, mai exact, cu a tropinonei şi anume este un

omolog ciclic superior al acesteia. Prin oxidarea pseudopelletierinei se obţine *acidul* N-*metilgranatic*; acesta, supus unei metilări totale şi unei degradări analoage celei descrise mai sus la tropină, dă naştere acidului suberic:



În pseudopelletierină există deci o catenă neramificată de opt atomi de carbon. Aceştia fac parte dintr-un inel ciclooctanic, ceea ce s-a dovedit prin transformarea reductivă a grupei CO în CH_2 şi efectuarea unei duble degradări Hofmann cu produsul obţinut; se obţine ciclooctadienă (vol. I).

Pseudopelletierina a fost sintetizată printr-o metodă analoagă sintezei lui Robinson a tropinonei, anume prin condensarea glutardialdehidei, cu acid aceton-dicarboxilic şi metilamină.

Stereochimia pseudopelletierinei este analoagă aceleia a tropinonei (Alder, 1953).

5. ALCALOIZI CU NUCLEE CHINOLINICE ŞI CHINUCLIDINICE

Alcaloizii din coaja de cincona. Coaja unor arbori aparţinînd speciilor *Cincona* şi *Remijia*, originari din regiunile înalte ale Anzilor, era folosită de indigeni, înainte de sosirea Spaniolilor, ca medicament împotriva malariei. Leacul acesta a fost introdus în Europa în secolul al XVII-lea. Mai tîrziu arborii de chinină au fost cultivaţi în Indonezia, în Ceylon şi în India.

Principalii alcaloizi din coaja arborilor de chinină (numită şi coajă de china) sînt *chinina* şi *cinconina*. Aceşti alcaloizi sînt însoţiţi, în coaja de cincona, de vreo alţi douăzeci de alcaloizi, apărînd în concentraţie mai mică. Printre aceştia vom mai menţiona *chinidina* şi *cinconidina*, stereoizomeri ai chininei şi cinconinei. Bazele se găsesc legate, în plantă, de acizi specifici cum sînt acidul chinic şi acidul chinovic ($C_{30}H_{46}O_5$). Chinina şi cinconina au fost izolate în stare pură de Pelletier şi Caventou (1820).

Pentru izolarea alcaloizilor se tratează coaja mărunţită cu var şi cu hidroxid de sodiu şi se dizolvă bazele, liberate astfel, în benzen sau în toluen. Din aceşti dizolvanţi, alcaloizii se extrag cu acid sulfuric diluat. La neutralizarea acestei soluţii a sulfaţilor se precipită cristalizat sulfatul de chinină greu solubil, cu formula: (chinină)$_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$. Ceilalţi alcaloizi se izolează din lichidul mumă.

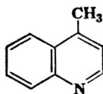
Cinconina, $C_{19}H_{22}ON_2$, (p. t. 264°; dextrogiră; insolubilă în apă, solubilă în acizi, alcool şi cloroform) este substanţa de bază de la care derivă cei mai mulţi dintre alcaloizii din coaja de chinină.

Chinina, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, cristalizează cu mai multe molecule de apă; în stare anhidră se topeşte la 176°; este greu solubilă în apă, benzen şi ligroină, relativ solubilă în cloroform şi uşor solubilă în alcool şi eter. În soluţie alcoolică este puternic levogiră.

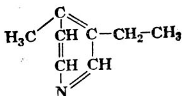
În afară de întrebuinţarea chininei ca medicament specific împotriva malariei, mai este de semnalat efectul ei antipiretic general, datorit acţiunii directe asupra centrului nervos regulator al temperaturii corpului.

Structura cinconinei şi a chininei ne este cunoscută mai ales prin lucrările lui Skraup, Koenigs şi Rabe (1879—1910).

Structură. O primă indicaţie cu privire la structura alcaloizilor din clasa chininei a fost obţinută prin topire distructivă cu hidroxid de potasiu, care duce în cazul cinconinei la un amestec de chinolină (Gerhardt, 1842), lepidină, 3-etilpiridină şi 3-etil-4-metilpiridină.



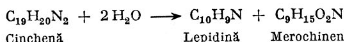
Lepidină



3-Etil-4-metilpiridină

Prezenţa unei grupe hidroxil, în cinconină, a fost stabilită prin acilare. Această grupă aparţine unui alcool secundar căci, prin oxidare blîndă, se obţine o cetonă, *cinconinona*, cu acelaşi număr de atomi de carbon ca alcaloidul iniţial.

Derivatul clorurat, obţinut din cinconină prin înlocuirea grupei OH cu Cl, dă prin eliminare de HCl, cu hidroxid de potasiu în soluţie alcoolică, o bază nouă („anhidrobază") numită *cinchenă*, $C_{19}H_{20}N_2$; din chinină se formează, în mod similar, *chinena*, $C_{20}H_{22}ON_2$. Prin încălzirea cinchenei cu acizi diluaţi, la 180°, se produce o rupere hidrolitică în două fragmente, lepidină şi un compus $C_9H_{15}O_2N$, care a fost numit *merochinen*:

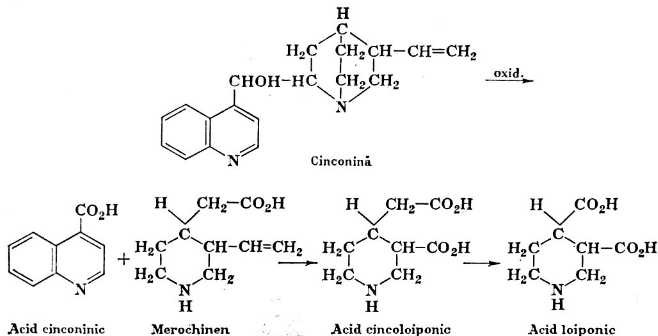


$$\underset{\text{Cinchenă}}{C_{19}H_{20}N_2} + 2H_2O \longrightarrow \underset{\text{Lepidină}}{C_{10}H_9N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}O_2N}$$

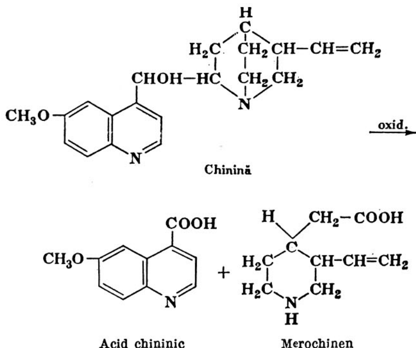
Din chinenă se obţine, la tratarea similară, 6-metoxilepidină şi de asemenea merochinen.

Moleculele celor doi alcaloizi conţin deci un nucleu chinolinic. Prezenţa acestuia a fost definitiv stabilită prin oxidare. Aceasta conduce, în cazul cin-

coninei, prin ruperea moleculei, la un derivat al chinolinei, *acidul cinconinic*, şi la *merochinen.* Afară de aceşti compuşi se mai formează, prin oxidarea mai înaintată a merochinenului: *acidul cincoloiponic* (dextrogir) şi *acidul loiponic :*



Prin oxidarea similară, în condiţii blînde, a chininei, se obţine o cetonă, *chininona.* Oxidarea mai energică duce la aceiaşi produşi ca în cazul cinconinei, cu deosebirea că, în locul acidului cinconinic, se formează derivatul metoxilat, în poziţia 6, al acestuia, numit *acid chininic :*

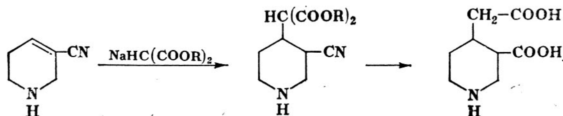


Chinina se deosebește deci de cinconină prin prezența unei grupe metoxil, în poziția 6 a nucleului chinolinic.

Din cele de mai sus rezultă că în molecula cinconinei și a chininei se disting două părți: o „jumătate" chinolinică și o „jumătate" compusă dintr-un sistem biciclic nearomatic, de un tip special, înrudit cu piperidina, „restul chinuclidinic".

Structura „jumătății nearomatice" a moleculei a fost determinată prin studiul merochinenului și a compușilor obținuți din acesta prin oxidare. *Acidul loiponic* s-a dovedit a fi un stereoizomer labil al acidului hexahidrocincomeronic (acidul piperidin-3,4-dicarboxilic; v. p. 699), căci trece în acest acid prin încălzire cu soluție de KOH la 200°. *Acidul cincoloiponic* este omologul superior al acidului loiponic și poate fi transformat în acesta prin oxidare (randamentul este însă atît de mic încît concluziile bazate pe această reacție păreau, la început, nesigure). Prin încălzire cu acid sulfuric conc., acidul cincoloiponic suferă decarboxilare și dehidrogenare, dînd γ-picolină.

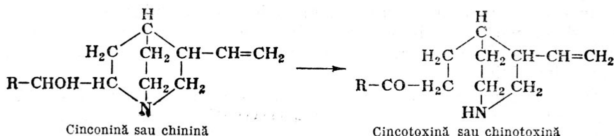
Structura acidului cincoloiponic a fost definitiv stabilită prin sinteză. Aceasta pornește de la un nitril al piperideinei, obținut din β-clorpropionaldehidă și amoniac, într-un mod arătat mai înainte (p. 927). Prin adiție de ester malonic (reacție Michael), saponificare și decarboxilare, se obține acidul cincoloiponic (Wohl, 1907):



Merochinenul conține o grupă nesaturată, căci se transformă prin tratare cu zinc și HCl într-un dihidro-derivat numit *cincoloipon*. Acesta se obține și din dihidrocinconină prin oxidare. Cincoloiponul conține o grupă etil în poziția β a inelului piperidinic, căci trece prin distilare cu pulbere de zinc în β-etilpiridină. Merochinenul trebuie deci să conțină o grupă vinil în această poziție. Într-adevăr, merochinenul trece la încălzire cu HCl la 240° în 3-etil-4-metilpiridină, printr-o hidrogenare-dehidrogenare internă; prin oxidare, merochinenul trece în acid cincoloiponic.

Ambii atomi de azot din cinconină și chinină sînt terțiari și nici unul nu este legat de un metil. Cum merochinenul conține un atom de azot secundar, urmează că la formarea acestui compus se deschide un ciclu. Acesta nu poate fi situat decît în „jumătatea nearomatică" a moleculei. O asemenea deschidere de ciclu, dar fără ruperea moleculei (izomerizare), se produce și la încălzirea cinconinei sau chininei, cu acizii acetic sau fosforic. Se obțin două

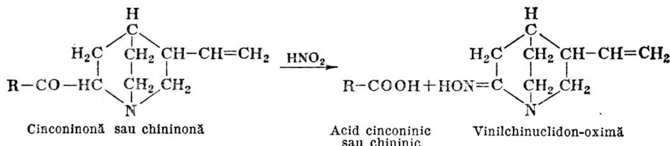
cetone numite *cincotoxină*, respectiv *chinotoxină* (Pasteur, 1853; Miller, 1894) (R = rest chinolinic sau 6-metoxichinolinic):



Cinconină sau chinină — Cincotoxină sau chinotoxină

Pentru explicarea acestei reacții s-a admis că jumătatea nearomatică conține un sistem biciclic azotat de un tip special, cu o punte, *nucleul chinuclidinic*. Deschiderea inelului chinuclidinic formulată mai sus este o scindare hidraminică de felul descris înainte (la efedrină).

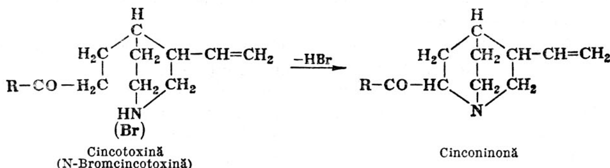
Din formarea celor două așa-numite „toxine", formulate mai sus, mai rezultă că nucleul chinuclidinic este legat de inelul chinolinic prin intermediul unui atom de carbon. Punctul de sudură din nucleul chinuclidinic a fost stabilit prin degradarea cinconinonei, respectiv a chininonei, cu nitrit de amil și etoxid de sodiu. Se formează alături de acidul cinconinic, respectiv de acidul chininic, *oxima vinilchinuclidonei* (R = un rest de chinolină sau de 6-metoxichinolină):



Cinconinonă sau chininonă — Acid cinconinic sau chininic — Vinilchinuclidon-oximă

Prin hidroliza alcalină a acestei oxime se obține merochinenul. Locul de sudură nu poate fi, deci, decît în α față de atomul de azot al restului chinuclidinic.

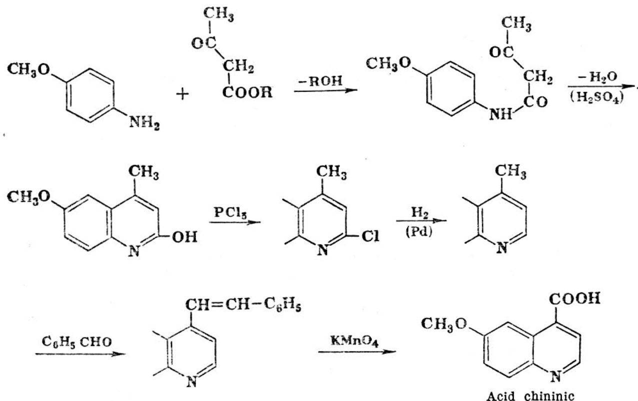
Structura admisă pe baza faptelor expuse mai sus, pentru cinconină și chinină (Rabe, 1908), a fost confirmată printr-o sinteză parțială a cinconinonei, pornind de la cincotoxină. Combinația aceasta, tratată cu hipobromit de sodiu, dă un N-brom-derivat care elimină HBr sub influența etoxidului de sodiu, cu închiderea ciclului chinuclidinic (reacție Loefler; Rabe, 1911) (R = un rest de chinolină):



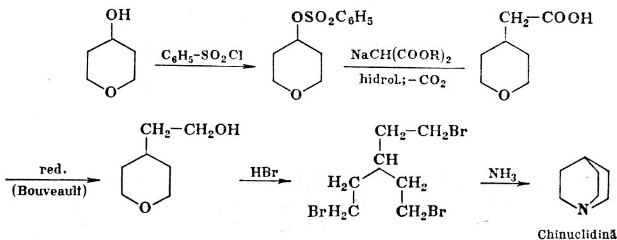
Cincotoxină (N-Bromcincotoxină) — Cinconinonă

Mai tîrziu, a fost realizată o ciclizare similară a chinotoxinei. Chininona, astfel obţinută, a fost transformată, prin reducere cu pulbere de aluminiu şi etanol, într-un amestec de alcooli stereoizomeri, din care s-au izolat chinina şi chinidina.

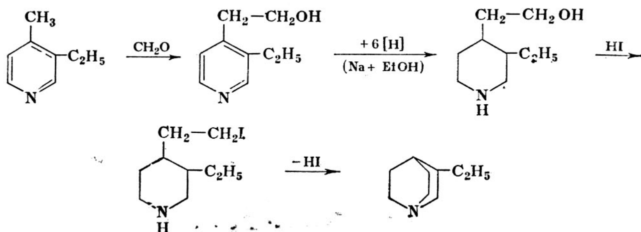
Sinteze. 1. *Acizii cinconinic* şi *chininic* au fost obţinuţi, pe diferite căi, prin aplicarea metodelor generale de sinteză din grupa chinolinei. Se redă aici o sinteză a acidului chininic, pornind de la *p*-anisidină şi ester acetil-acetic (Rabe, 1931):



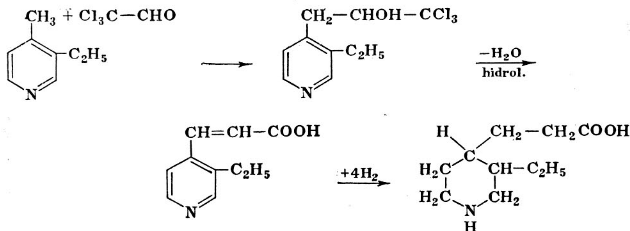
2. Chinuclidina a fost de asemenea sintetizată prin mai multe metode, dintre care una porneşte de la tetrahidropiranol (V. Prelog, 1937):



3-Etilchinuclidina a fost obţinută din 3-etil-4-metilpiridină, prin aplicarea unor metode cunoscute (Koenigs, 1904):

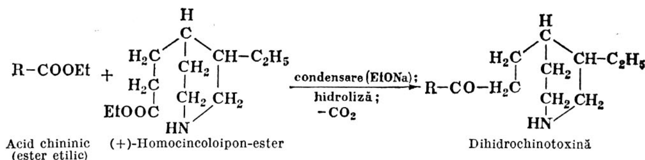


3. *Sinteza totală a dihidrochininei* (Rabe, 1931) necesită homocincoloipon; acesta a fost preparat pe calea următoare (Koenigs, 1921):



(±)-Homocincoloiponul astfel obţinut a fost scindat în enantiomeri, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Esterul acidului chininic se condensează cu esterul (+)-homocincoloiponului (condensare de esteri în prezenţa etoxidului

de sodiu), obţinîndu-se un ester β-cetonic care se transformă prin scindare cetonică în *dihidrochinotoxină*:



Dihidrochinotoxina a fost transformată în *dihidrochininonă*, prin bromurare la azot cu hipobromit şi eliminare de HBr, în modul indicat mai sus. Prin hidrogenarea catalitică a grupei CO, în prezenţa paladiului, s-a obţinut apoi *dihidrochinină*, identică în toate privinţele cu dihidrochinina preparată din alcaloidul natural. Alături de acest compus se mai formează, în această reacţie, după cum s-a stabilit mai tîrziu, trei stereoizomeri: *epidihidrochinina*, *dihidrochinidina* şi *epidihidrochinidina* (v. mai departe).

4. *Sinteza totală a chininei* (R. B. Woodward şi W. von E. Doering, 1944) porneşte de la 7-hidroxiizochinolină, obţinută din *m*-hidroxibenzaldehidă, prin condensare cu acetalul aminoacetaldehidei şi ciclizare cu H_2SO_4. Condensarea 7-hidroxiizochinolinei (formula I din schemă, p. următoare) cu formaldehidă şi piperidină (reacţie Mannich) duce la amina II, care trece prin reducere (încălzire cu metoxid de sodiu, la 220°) în 7-hidroxi-8-metilizochinolină (III). Hidrogenarea catalitică urmată de acetilare duce la IV, prin a cărui hidrogenare se obţine amestecul celor două cetone stereoizomere V şi VI, din care izomerul *cis* (V) a fost separat sub forma unui hidrat cristalizat. Prin tratarea acestuia cu nitrit de etil şi etoxid de sodiu se rupe inelul carbociclic şi se obţine oxima VII, care se reduce la amina VIII, se metilează total cu iodură de metil obţinîndu-se sarea cuaternară IX; degradarea Hofmann a acesteia duce, după îndepărtarea grupei acetil, la *homomerochinen* (X).

Compusul X obţinut pe calea aceasta este forma *cis*-(±). După benzoilare la azot, el a fost condensat cu esterul acidului chininic, prin aceeaşi metodă ca în sinteza dihidrochininei după Rabe (v. mai sus). (±)-Chinotoxina obţinută a fost scindată în enantiomeri cu ajutorul acidului (+)-tartric, obţinîndu-se (+)-chinotoxină identică în toate privinţele cu produsul natural. Transformarea chinotoxinei în chinină era cunoscută mai de mult (v. mai sus).

Sinteza totală a chininei după Woodward-Doering

N, OH — I → N, OH, CH_2, NC_5H_{10} — II → N, OH, CH_3 — III →

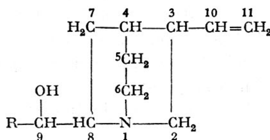
CH_3CO—N, OH, CH_3 — IV → H, CH_3CO—N, O, H, CH_3 — V + H, CH_3CO—N, O, H, CH_3 — VI

H, CH_2—CH_2—COOEt, CH_3CO—N, C—CH_3, H, NOH — VII → H, CH_2—CH_2—COOEt, CH_3CO—N, CH—CH_3, H, NH_2 — VIII →

H, CH_2—CH_2—COOEt, CH_3CO—N, CH—CH_3, H, $^+N(CH_3)_3$ I^- — IX → H, CH_2—CH_2—COOH, HN, CH=CH_2, H — X

Homomerochinen

Stereochimia alcaloizilor din grupa chininei. Principalii alcaloizi din grupa chininei posedă cinci atomi asimetrici, patru atomi de carbon în poziţiile 3, 4, 8 şi 9 şi atomul de azot din poziţia 1; ar trebui, prin urmare, să existe 32 izomeri optici. Cum doi din atomii asimetrici (C^4 şi N) sînt imobilizaţi într-un sistem biciclic, numărul izomerilor se reduce la 16 (acelaşi caz ca la camfor).

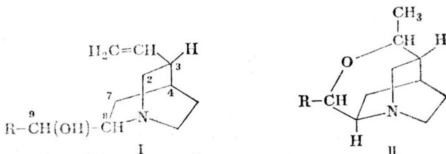


Vom cuprinde în această discuţie, în afară de cinconină şi chinină, încă doi alcaloizi izolaţi din coaja de cincona, *cinconidina*, izomeră cu cinconina şi *chinidina*, izomeră cu chinina.

Cinconina şi cinconidina pot fi transformate în aceeaşi cincotoxină (v. mai sus), în care asimetria atomilor C^8 şi C^9 este desfiinţată. Cinconina şi cinconidina au deci configuraţie identică la C^3 şi C^4. În mod similar chinina şi chinidina pot fi transformate în aceeaşi chinotoxină, ajungîndu-se astfel la aceeaşi concluzie în ceea ce priveşte configuraţia la C^3 şi C^4.

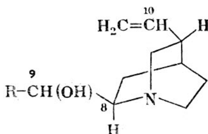
Pe de altă parte, toţi cei patru alcaloizi pot fi degradaţi la merochinen, prin metode care nu schimbă configuraţia la C^3 şi C^4. Toţi cei patru alcaloizi au deci aceeaşi configuraţie la C^3 şi C^4.

După cum s-a arătat mai sus, prin degradarea mai avansată a alcaloizilor şi a merochinenului se formează acidul cincoloiponic dextrogir. Acest acid se obţine într-o formă nestabilă (β), care prin încălzire cu o soluţie de KOH trece în forma stabilă (α). S-a dedus de aici că cele două catene laterale, din poziţiile 3 şi 4 ale inelului piperidinic în acidul (+)-β-cincoloiponic (şi la fel în merochinen) au orientare *cis*. Cum grupa COOH din poziţia 3 a acidului (+)-cincoloiponic provine din grupa vinil a alcaloizilor iniţiali, iar grupa CH_2COOH din poziţia 4 a acestui acid provine din puntea C^7-C^8 a alcaloizilor, urmează că grupa vinil are, în moleculele alcaloizilor, orientare *sin*, în raport cu puntea C^7-C^8, conform formulei I de mai jos. Această formulă reprezintă configuraţia absolută a atomului C^3 (Prelog, 1944).

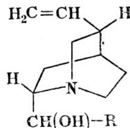


Dacă se înlocuieşte grupa OH de la C^9, în cinconină, cu H (CH_2 în loc de CHOH în poziţia 9) se obţine o desoxi-bază, care este izomeră cu desoxi-baza obţinută în mod analog din cinconidină. Cum configuraţiile la C^3 şi C^4 sînt identice, urmează că desoxi-bazele şi alcaloizii din care provin se deosebesc prin configuraţia atomului C^8. În mod similar s-a dovedit că deosebirea dintre chinină şi chinidină este de acelaşi tip (Koenigs, 1896).

Determinarea configuraţiei atomului C^8 se bazează pe formarea de eteri ciclici (formula II). Numai cinconina şi chinidina pot forma asemenea eteri, nu însă cinconidina şi chinina. În primii doi alcaloizi grupa RCH(OH)— legată de C^8 are o orientare *cis*, III, în ceilalţi doi are o orientare *trans*, IV, faţă de puntea C^2-C^3.



III. Cinconină; Chioidină



IV. Cinconidină; Chinină

Atomul C^9 fiind asimetric, sînt posibili cîte alţi doi izomeri din fiecare serie. Aceştia se numesc *epicinconină*, *epicinconidină*, *epichinidină* şi *epichinină* şi sînt cu toţii cunoscuţi.

Prin oxidarea cinconinei ar trebui să rezulte o cetonă deosebită de aceea ce ia naştere prin oxidarea cinconidinei (izomerie *cis-trans* la C^8). În realitate, ambii izomeri dau aceeaşi cetonă, *cinconinona* (numită şi cinconidinonă). În mod similar chinina şi chinidina dau o singură cetonă, *chininona* (chinidinona). Lipsa aparentă a izomerilor cinconinonei şi chininonei se datoreşte racemizării uşoare a carbonului asimetric C^8, favorizată de faptul că aceste cetone conţin o grupă carbonil vecină cu acest atom. În soluţie, fiecare din cele două cetone este în echilibru cu epimerul ei (izomerul *cis-trans* la C^8). Faptul că nu se izolează, în stare solidă, decît o singură cetonă se explică prin solubilitatea mai mică a unuia dintre izomeri, care se separă ca fază solidă, în soluţie restabilindu-se echilibrul (transformare asimetrică; v. p. 128). O dovadă pentru existenţa acestui echilibru în soluţie o constituie *mutarotaţia* ce se observă la dizolvarea cinconinonei, respectiv a chininonei.

Dacă soluţia cinconinonei ar conţine o singură cetonă (de ex. aceea corespunzînd formulei cinconinei de mai sus), ea ar trebui să dea, prin reducere, numai cinconină şi epicinconină; în realitate se mai formează şi cinconidină şi epicinconidină. De aici rezultă prezenţa, în soluţia de echilibru, a celei de-a doua cetone izomere. În concordanţă cu aceasta, dacă se hidrogenează o soluţie proaspătă de dihidrochininonă se obţine aproape numai dihidrochinidină şi dihidroepichinidină; hidrogenarea aceleiaşi soluţii, conservată mai multă vreme, mai dă, alături de aceşti doi alcaloizi, dihidrochinină şi dihidroepichinină.

Configuraţia atomilor C^9, în diferiţii alcaloizi din această grupă, a fost determinată prin metoda comparaţiei optice, luîndu-se ca standard efedrina.

În afară de cei patru izomeri din seria cinconinei, respectiv din seria chininei, descrişi mai sus, mai există alţi patru izomeri în fiecare serie, care se deosebesc de aceştia prin epimerie la C^3. Unii dintre ei au fost obţinuţi pe cale sintetică.

Printre alcaloizii însoţitori ai chininei şi cinconinei, în coaja de china, vom menţiona *cupreina*, $C_{19}H_{22}O_2N_2$, care se deosebeşte de chinină prin aceea că, în locul grupei CH_3O din jumătatea chinolinică a moleculei, conţine o grupă OH fenolică liberă. Prin metilare, cupreina trece în chinină; prin eterificare cu alte grupe alchil, se obţin omologi ai chininei.

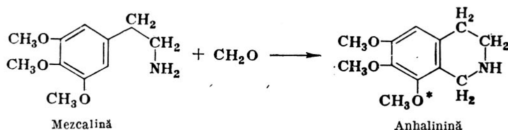
6. ALCALOIZI CU NUCLEU IZOCHINOLINIC

Grupa de alcaloizi conţinînd un nucleu izochinolinic, sau tetrahidroizochinolinic se caracterizează prin numărul mare al reprezentanţilor ei. Se disting în această grupă mai multe tipuri de alcaloizi; unii sînt derivaţi simpli ai izochinolinei, alţii conţin sisteme ciclice complicate, cum sînt acelea ale alcaloizilor din grupa morfinei.

Precursorii acestor alcaloizi în plante sînt fenil-β-etilamina sau unii derivaţi oxigenaţi la nucleu ai ei care în condiţii biologice suferă condensări cu aldehide (A. Pictet, 1911; R. Robinson, 1917; E. Späth, 1921).

Alcaloizii de anhalonium. Din diferite specii de cactee din genul *anhalonium*, crescînd în Mexico şi în sudul Statelor Unite, au fost izolaţi mai mulţi alcaloizi cu structuri asemănătoare, cum sînt *anhalamina*, $C_{11}H_{15}O_3N$, *anhalinina*, $C_{12}H_{17}O_3N$, *pellotina*, $C_{13}H_{19}O_3N$, şi alţii.

Anhalinina se obține sintetic prin condensarea mezcalinei (v. acolo) cu formaldehidă:



Mezcalină Anhalinină

Anhalamina are o structură similară, conținînd o grupă HO în locul grupei OCH_3 marcată în formulă cu o steluță. Pellotina este un derivat al anhalaminei, cu două grupe CH_3, în pozițiile 1 și 2 ale nucleului izochinolinic.

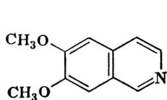
Alcaloizii din opiu. Sucul lăptos, apoi uscat, al fructelor necoapte ale diverselor specii de maci, în special cel obținut din *Papaver somniferum*, conține alături de cîteva alte combinații (cauciuc, rășini, zaharuri, pectine, grăsimi, proteine, substanțe minerale și derivați neutri, ca meconina) peste douăzeci de alcaloizi.

Din punct de vedere structural, acești alcaloizi se împart în două grupe. Unii, printre care *narcotina*, *papaverina*, *laudanosina*, *laudanidina*, *laudanina* etc., conțin un inel izochinolinic, de care este legat un rest benzil; ceilalți, anume *morfina*, *codeina* și *tebaina*, au o structură puțin deosebită, dar înrudită (probabil și genetic) cu a alcaloizilor din prima grupă.

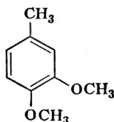
În proporție mai mare se găsesc, în opiu, narcotina (circa 10%), morfina (în medie 10%, uneori pînă la 20%) și papaverina (0,5—1%). Ceilalți alcaloizi nu apar în opiu decît în concentrații mici.

Alcaloizi cu nucleu 1-benzilizochinolinic. *Papaverina*, $C_{20}H_{21}O_4N$, (cristale; p. t. 147°; optic inactivă) a fost descoperită de Merck (1848).

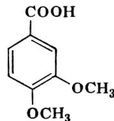
Topirea cu alcalii duce, printre alți compuși, la 6,7-dimetoxiizochinolină și la metilveratrol:



6,7-Dimetoxiizochinolină



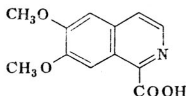
Metilveratrol



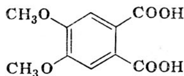
Acid veratric

Aceste două combinații conțin, împreună, 20 atomi de carbon, tot atîția cît papaverina. Ruperea moleculei se face deci fără pierderea vreunui atom de carbon. Indicații privitoare la felul cum sînt uniți cei doi produși de

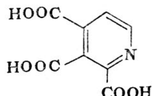
degradare se obţin prin oxidarea cu permanganat, care dă naştere acidului veratric (provenit din partea neutră a moleculei) şi următorilor trei acizi (formaţi prin oxidarea nucleului izochinolinic):



Acid dimetoxiizochinolin-1-carboxilic



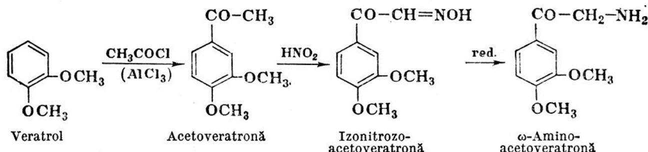
Acid metahemipic



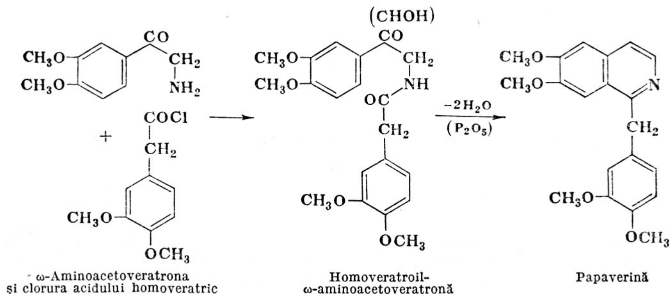
Acid 2,3,4-piridin-tricarboxilic

Ultimii doi dintre aceşti compuşi provin, fără îndoială, din cel dintîi, prin oxidare.

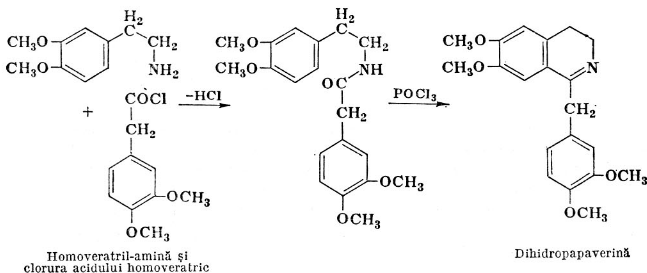
Din structura acestor produşi de degradare, rezultă că în molecula papaverinei restul dimetoxibenzilic este legat în poziţia 1 a inelului izochinolinic. Această structură a fost confirmată prin sinteză. ω-Aminoacetoveratrona, necesară pentru această sinteză, a fost preparată pe calea următoare:



Prin acilare cu clorura acidului homoveratric se obţine o amino-cetonă acilată. Aceasta, redusă cu amalgam de sodiu, trece în alcoolul respectiv, care se deshidratează, cu P_2O_5, în xilen la fierbere, închizîndu-se inelul izochinolinic:



Papaverina are importante aplicații medicale și nu se găsește în opiu decît în proporție mică. De aceea a devenit necesară obținerea sa industrială pe cale sintetică. Unul din procedee pornește de la homoveratril-amină, care se condensează cu clorura acidului homoveratric, iar intermediarul obținut se ciclizează (Pictet, 1909). Dihidropapaverina astfel formată se dehidrogenează cu azbest platinat la 200° (Späth, 1927) sau mai bine cu negru de paladiu, folosind drept dizolvant o olefină acceptoare de hidrogen, cum este dihidrofelandrenul:



Homoveratril-amină și clorura acidului homoveratric

Dihidropapaverină

Papaverina are o acțiune antispastică pe care o exercită nespecific, direct asupra mușchilor netezi (spre deosebire de atropină, care acționează similar, dar prin intermediul sistemului nervos parasimpatic).

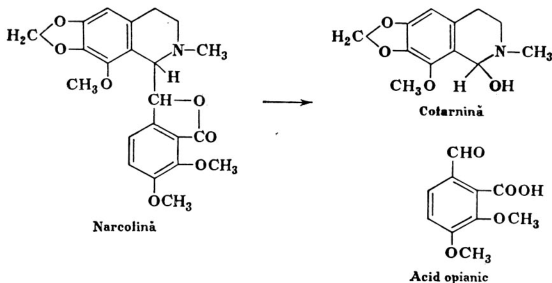
Laudanosina, $C_{21}H_{27}O_4N$, un alcaloid secundar din opiu, este derivatul N-metilat și tetrahidrogenat în nucleul piridinic al papaverinei. Combinația aceasta se poate obține din clormetilatul papaverinei, prin reducere cu staniu și acid clorhidric. Produsul acestei sinteze este un racemic; cu ajutorul sării sale cu acidul chinic, el a fost scindat în cei doi enantiomeri. Izomerul dextrogir a fost găsit identic laudanosinei naturale.

Laudanina, $C_{20}H_{25}O_4N$, un alt alcaloid din opiu, se deosebește de laudanosină prin aceea că, în locul grupei OCH_3 din poziția *meta* a nucleului benzilic, conține o grupă OH. Laudanina este forma racemică. Prin tratare cu diazometan, ea trece în (±)-laudanosină.

Laudanidina este forma levogiră a laudaninei.

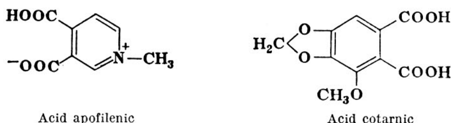
Alcaloizi cu nucleu 1-ftalidizochinolinic. *Narcotina*, $C_{22}H_{23}O_7N$, (p. t. 176°; puternic levogiră), este unul dintre alcalozii principali ai opiului.

Prin oxidare cu acid cromic sau cu acid azotic, narcotina se rupe în *acid opianic* şi în *cotarnină:*



Acidul opianic, acidul dimetoxi-*orto*-ftalaldehidic, $C_{10}H_{10}O_5$, este un acid aldehidic. Structura sa rezultă din reacţia de oxidare, care duce la acidul 3,4-dimetoxi-1,2-ftalic *(acidul hemipic)* şi din reacţia de decarboxilare, prin care se formează *veratrum-aldehida* (3,4-dimetoxibenzaldehida).

Cotarnina, $C_{12}H_{15}O_4N$, dă prin oxidare doi derivaţi: *acidul apofilenic*, care este N-metilbetaina acidului cincomeronic (acidul 3,4-piridin-dicarboxilic) şi *acidul cotarnic*:

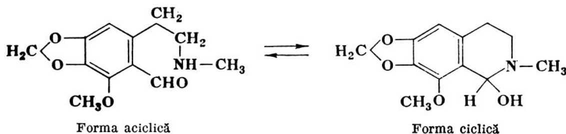


Acid apofilenic

Acid cotarnic

Structura acidului cotarnic rezultă din degradarea sa cu acid iodhidric, care duce la acid galic (hidroliză şi decarboxilare), şi din sinteza sa.

Cotarnina arată o curioasă tautomerie *(tautomerie de inel-catenă)*. Cu unii reactivi se comportă ca şi cum ar avea o grupă aldehidică liberă şi deci o structură aciclică (structură iminoaldehidică), cu alţii dă reacţiile unei pseudobaze ciclice:

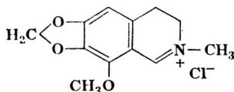


Forma aciclică

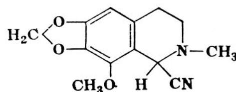
Forma ciclică

Forma aciclică se manifestă în diverse reacții de condensare. Astfel, cu hidroxilamina, cotarnina dă o oximă; cu acetona și cu alți compuși similari, dă produși de condensare de tip crotonic; prin benzoilare se obține un N-benzoil-derivat, în care grupa aldehidică este liberă.

Forma ciclică apare în sărurile cotarninei cu acizi. La formarea acestora se elimină apă și cotarnina se comportă ca o pseudobază:



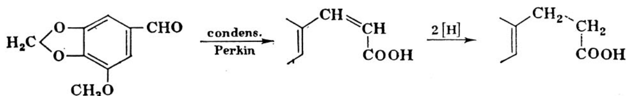
Clorură de cotarnină



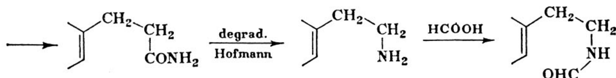
Ciancotarnină

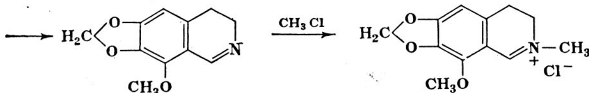
Cu baze, clorura de cotarnină regenerează cotarnina; cu cianură de potasiu dă naștere unui nitril, în care grupa CN este legată covalent.

Structura cotarninei, stabilită prin degradările oxidative menționate mai sus și prin reacțiile acestei combinații, a fost confirmată prin diverse sinteze. Una dintre acestea (Decker, 1893) se bazează pe degradarea Hofmann a unei amide și pe o metodă cunoscută de sinteză a ciclului izochinolinic (p. 711). Materia primă este un derivat al aldehidei galice, *miristicin-aldehida:*



Miristicin-aldehidă

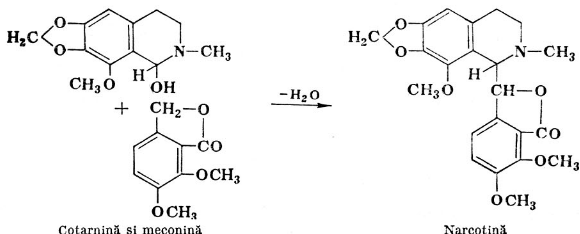




Clorură de cotarnină

Prin hidroliză cu apă la 140°, narcotina dă, alături de acidul opianic, *hidrocotarnina* (un derivat al cotarninei conținînd grupa CH_2 în locul grupei CHOH). Hidrocotarnina ia naștere din narcotină și prin scindare reductivă cu amalgam de sodiu sau cu zinc și acid clorhidric. În locul acidului opianic se obține, în acest caz, *meconina*, lactona hidroxi-acidului corespunzînd acidului opianic (v. tautomeria acestui acid p. 100). Meconina și hidrocotarnina se găsesc și libere în opiu.

Structura narcotinei, așa cum rezultă din reacțiile de degradare de mai sus, a fost confirmată printr-o sinteză simplă, care constă în condensarea cotarninei cu meconină (Perkin jr. și Robinson, 1911):



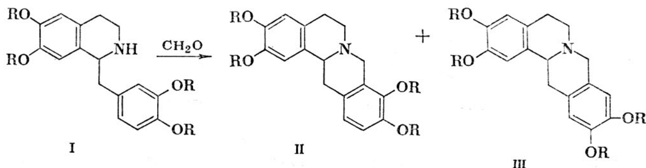
Cotarnină și meconină Narcotină

Se obține astfel (±)-narcotina *(gnoscopina)*, o combinație care se găsește și în opiu. Cu ajutorul acidului bromcamfor-sulfonic, acest racemic a fost scindat în cele două narcotine optic active.

Narcotina nu are utilizări medicale.

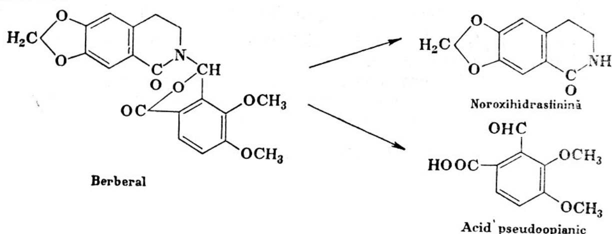
Hidrastina, $C_{21}H_{21}O_6N$, alcaloidul din *Hydrastis canadensis*, este de aproape înrudită cu narcotina, și anume îi lipsește grupa CH_3O din nucleul izochinolinic. Prin oxidare, hidrastina dă acidul opianic și *hidrastinina*, o combinație analoagă cotarninei, dar lipsită de grupa CH_3O.

Alcaloizi din grupa berberinei. În multe genuri din familiile papaveraceelor, berberidaceelor, menispermaceelor, ranunculaceelor, rutaceelor și anonaceelor se găsesc, în număr mare, alcaloizi ce ar putea lua naștere dintr-o benzilizochinolină (I), prin condensare cu formaldehidă. Reacția aceasta (realizabilă și *in vitro*) duce la doi compuși izomeri II și III (condensare în *orto* sau *para*, față de grupa OR) ($R = CH_3$):



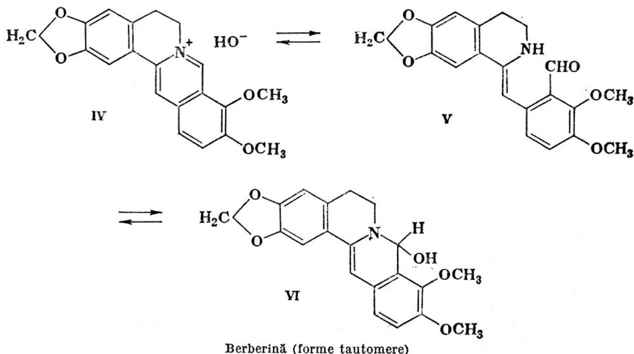
Berberina, $C_{20}H_{19}O_5N$, descoperită în arbustul drăcilă *(Berberis vulgaris)* și apoi în alte plante, dă prin oxidare cu permanganat acidul hemipic. În condiții mai blînde se obțin mai mulți compuși, fără ruperea moleculei (C_{20}). Printre aceștia, cei numiți *oxiberberină* și *berberal* s-au dovedit utili pentru stabilirea structurii. Încălzit cu acid sulfuric diluat berberalul se descompune

în acid pseudoopianic (izomer de poziție al acidului opianic) și în noroxihidrastinină:



Rezultă din aceste reacții de degradare că berberina corespunde structurii II şi nu III. Cele două fragmente, noroxihidrastinina şi acidul pseudoopianic, încălzite împreună la 180—200°, regenerează berberalul (Perkin jr. şi Robinson, 1910).

Structura berberinei este de fapt corect reprezentată numai prin următoarele trei forme tautomere:



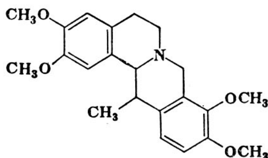
Berberină (forme tautomere)

Structura bazei cuaternare de amoniu IV este aceea care apare şi în săruri. Forma aldehidică V dă socoteală de o serie de reacţii ale berberinei, ca: formarea unei oxime, condensarea cu acetonă şi cu cloroform şi reacţia Cannizzaro, ce are loc la tratarea cu baze concentrate şi duce la cantităţi echimoleculare de *dihidroberberină* şi *oxiberberină*. În sfîrşit forma VI, de bază carbinolică sau pseudobază (comparaţi cu chinolona, p. 704), reprezintă acel tautomer al berberinei care trece prin oxidare în aşa-numita oxiberbe-

rină (un compus cu o grupă C=O în locul grupei de alcool secundar din VI).

Berberina este o bază slabă, optic inactivă. Sărurile ei sînt galbene.

Canadina, $C_{20}H_{21}O_4N$, a fost găsită întîi în *Hydrastis canadensis* şi mai tîrziu, împreună cu coridalina, în *Corydalis cava* şi în alte specii de *Corydalis*. Canadina este izomerul levogir al tetrahidroberberinei; poate fi obţinută din berberină, prin reducere şi scindare în enantiomeri cu acid bromcamforsulfonic. Prin oxidare, canadina trece în berberină.



Coridalină

Coridalina, $C_{22}H_{27}O_4N$, dextrogiră, a fost izolată din *Corydalis cava* şi din alte specii de *Corydalis*. Structura este mult asemănătoare cu a berberinei sau mai exact a canadinei, de care se deosebeşte prin prezenţa unei grupe CH_3 la unul din ciclurile saturate şi posedă patru grupe metoxil.

Alcaloizii din grupa morfinei. În opiu se găsesc, după cum s-a spus mai sus, în afară de alcaloizii cu schelet de benzilizochinolină, o a doua grupă de alcaloizi, reprezentată prin *morfină*, *codeină* şi *tebaină*. Aceştia se deosebesc structural de alcaloizii din grupa papaverinei, deşi provin probabil biogenetic din aceştia sau din intermediari comuni.

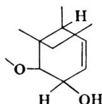
După descoperirea morfinei de către Sertürner (1817) şi a codeinei de către Robiquet (1832), stabilirea structurii acestor alcaloizi a ocupat pe mulţi cercetători timp de aproape un secol şi jumătate. Formula propusă de Robinson (1925) a fost confirmată printr-o sinteză totală de Gates şi Tschudi (1951—1956).

Morfina, $C_{17}H_{19}O_3N$, (p.t. 254°; levogiră) este o amină terţiară cu o grupă metil legată de atomul de azot. Unul din cei trei atomi de oxigen aparţine unei grupe OH fenolice; datorită acestei grupe, morfina este solubilă în hidroxid de sodiu. Un alt atom de oxigen este al unui alcool secundar, iar cel de-al treilea este chimic indiferent şi aparţine unui eter. Prezenţa unei duble legături alifatice se recunoaşte prin hidrogenare catalitică.

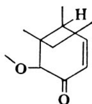
Codeina, $C_{18}H_{21}O_3N$, (p.t. 155°; levogiră) este eterul monometilic al morfinei la grupa OH fenolică. În consecinţă, codeina nu este solubilă în hidroxizi alcalini. Grupa alcoolică secundară este însă intactă; prin oxidare se obţine o cetonă, *codeinona*. Codeina poate fi obţinută din morfină, prin metilare.

Tebaina, $C_{19}H_{21}O_3N$, (p.t. 193°; levogiră) se găseşte în opiu numai în cantităţi mici. Tebaina se desface, prin hidroliză cu acid sulfuric diluat,

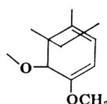
în codeinonă şi metanol; de aici rezultă că tebaina este eterul metilic al formei enolice a codeinonei, după cum se arată în următoarele formule parţiale (v. formulele complete, mai departe):



Codeină



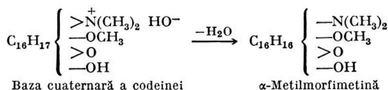
Codeinonă



Tebaină

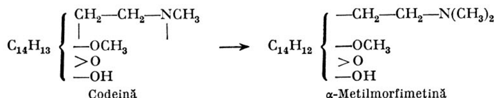
O primă indicaţie cu privire la structura acestor alcaloizi s-a obţinut prin distilarea uscată a morfinei cu pulbere de zinc, o reacţie în care se formează fenantren, o dovadă că molecula morfinei conţine scheletul fenantrenului.

Această concluzie a fost întărită prin următoarele degradări, efectuate în condiţii mai blînde. Prin metilarea codeinei la azot, cu CH_3I, se obţine o sare cuaternară; aceasta, supusă unei degradări Hofmann, dă ca produs principal o amină terţiară, *α-metilmorfimetina*, cu acelaşi număr de atomi de carbon ca substanţa iniţială. În această reacţie se deschide deci un ciclu, la punctul de sudură al atomului de azot. Reacţiile acestea se pot formula astfel:



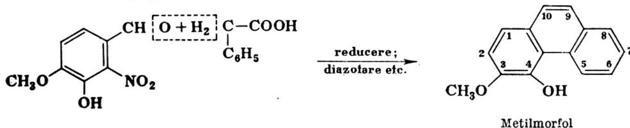
Baza cuaternară a codeinei α-Metilmorfimetină

Prin încălzire cu acid clorhidric sau cu anhidridă acetică, α-metilmorfimetina se desface în *dimetilamino-etanol*, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2OH$, şi într-un compus cu 15 atomi de carbon, numit *metilmorfol*. În această reacţie s-a eliminat deci din moleculă o punte, $-N(CH_3)CH_2-CH_2-$. Formulele de mai sus se pot deci desfăşura astfel:



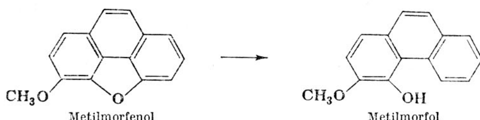
Codeină α-Metilmorfimetină

Cercetarea structurii metilmorfolului a arătat că acest compus este *3-metoxi-4-hidroxifenantren*. Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză Pschorr (vol. I), pornind de la nitroizovanilină:



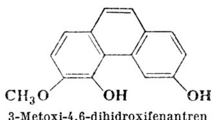
Metilmorfol

Prin eliminarea grupei metil, metilmorfolul a fost transformat în *morfol* (3,4-dihidroxifenantren); prin metilare s-a obţinut *dimetilmorfolul* (3,4-dimetoxifenantrenul), care a fost apoi preparat printr-o sinteză similară celei de mai sus. În modul acesta s-au stabilit poziţiile a doi din cei trei atomi de oxigen ai morfinei. Unul din aceşti atomi de oxigen aparţine grupei fenolice a morfinei (apărînd ca grupă CH_3O în codeină), iar celălalt provine din grupa eterică a alcaloidului iniţial. Faptul acesta decurge şi mai clar din următoarele reacţii de degradare. α-Metilmorfimetina se transformă prin încălzire cu hidroxid de sodiu în β-metilmorfimetina, izomeră cu ea, de care se deosebeşte prin poziţia dublei legături alifatice din moleculă. Supusă unei metilări totale la azot şi unei degradări Hofmann, această substanţă se descompune în trimetilamină, etenă şi un derivat al fenantrenului, *metilmorfenolul* (alături de metilmorfol). Metilmorfenolul conţine un inel oxidic între poziţiile 4 şi 5 ale nucleului fenantrenic. Prin reducere cu sodiu şi alcool, acest inel se deschide obţinîndu-se metilmorfol:



Metilmorfenol Metilmorfol

Locul celui de-al treilea atom de oxigen al morfinei (grupa HO de alcool secundar) a fost stabilit pornindu-se de la codeinonă. Prin fierbere cu anhidridă acetică, această cetonă se descompune în acetatul dimetilamino-etanolului şi în diacetatul 3-metoxi-4,6-dihidroxifenantrenului, a cărui structură a fost determinată prin sinteză:

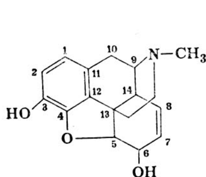


3-Metoxi-4,6-dihidroxifenantren

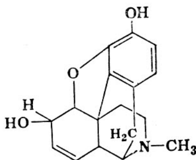
Prin aceste lucrări a fost deci determinată structura unei mari porţiuni din scheletul morfinei (nucleul fenantrenic), precum şi poziţiile celor trei atomi de oxigen. Pentru a cunoaşte structura completă mai rămînea să se determine: locurile de sudură ale punţii $-CH_2-CH_2N(CH_3)-$ şi poziţia dublei legături. Rezolvarea acestor părţi ale problemei s-a dovedit incomparabil mai grea decît prima. Deşi cu timpul s-a ajuns să se cunoască un număr mare de transformări chimice ale morfinei, multe dintre acestea sînt neconcludente sau chiar contradictorii în ce priveşte interpretarea lor pentru stabilirea formulei de structură. Dificultăţile întîmpinate se datoresc în parte uşurinţei cu care se produc transpoziţii moleculare. Aşa de exemplu, grupa HO alcoolică poate suferi uşor o deplasare din poziţia 6 în 8, cu simultana mutare a dublei legături din 7—8, în 6—7 (transpoziţie alilică). O transpoziţie de alt

tip are loc la tratarea morfinei cu acizi minerali, o reacție care duce la *apomorfină.*

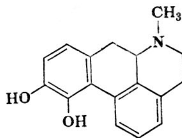
Dintre numeroasele formule ale morfinei, propuse în cursul timpului, una singură dă exact socoteală de toate reacțiile acestui alcaloid (Robinson, 1925). Această formulă a stat la baza unei sinteze generale (v. mai departe); redată în formă puțin deosebită, formula aceasta arată înrudirea structurală cu alcaloizii din grupa benzilizochinolinei.



Morfină (formula Robinson)



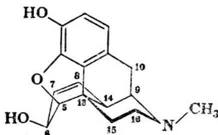
Morfină (formula Robinson altfel scrisă)



Apomorfină

Pornind de la formula lui Robinson, formarea apomorfinei apare ca eliminarea unei molecule de apă, deschiderea punții oxidice și deplasarea punții amino-etanice de la C^{13} la C^{8}; toate aceste reacții sînt determinate de tendința unui inel ciclohexanic de a se aromatiza.

Prin analiză cristalografică cu raze X a fost stabilită configurația absolută a morfinei (Crowfoot-Hodgkin, 1955):

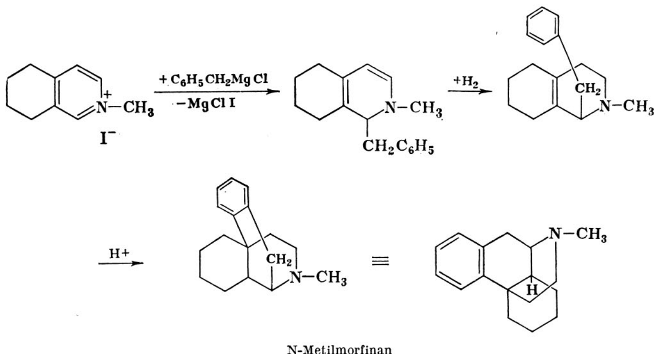


Morfină
(structură stabilită prin raze X)

Atomii scheletului morfinei sînt repartizați, după cum se vede, în două planuri aproximativ perpendiculare, unul cuprinzînd sistemul octahidroizochinolinic, iar celălalt inelul tetralinic și dihidrofuranic. Inelul piperidinic are conformația scaun, iar grupa metil este dirijată către atomul 10. Inelul nesaturat are conformația unei băi plate, ceea ce face ca hidroxilul de la C^{6} să se afle în vecinătatea oxigenului legat ciclic.

Sinteza N-*metilmorfinanului* (R. Grewe, 1948). Compusul de bază (conținînd azot, dar lipsit de oxigen) al alcaloizilor din grupa morfinei, *morfinanul*, metilat la azot, a fost sintetizat pornindu-se de la iodmetilatul 5,6,7,8-tetrahidroizochinolinei. Prin tratare cu clorură de benzil-magneziu, compusul acesta trece în 1-benzil-2-metil-1,2,5,6,7,8-hexahidroizochinolină. După hidrogenarea

unei duble legături, se obține prin ciclizare cu acid fosforic de 65%, N-*metil-morfinanul*:



N-Metilmorfinan

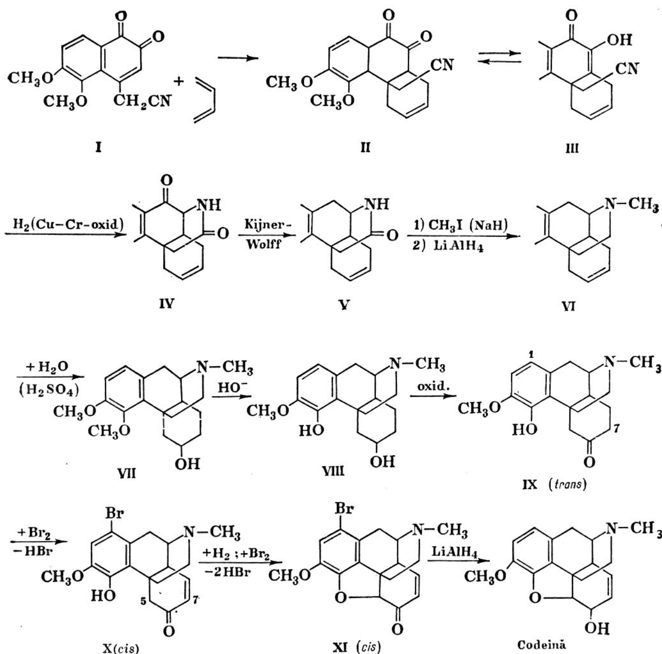
Printr-o metodă similară a fost sintetizată apoi *tetrahidro-desoxicodeina*, obținută prin degradarea codeinei. Aceasta este un derivat al metilmorfinanului, cu o grupă CH_3O în poziția 3 și o grupă OH în poziția 4.

Sinteza totală a morfinei (M. Gates și G. Tschudi, 1956). Materia primă a acestei sinteze este un derivat al 1,2-naftochinonei (I), substituit cu o grupă acetonitrilică în poziția 4 și două grupe metoxil în pozițiile 5 și 6. Prin sinteză dien cu butadienă se obține dicetona II, care reacționează în forma enolică III. Reducerea blîndă a grupei nitril, cu un catalizator de cupru-crom-oxid (27 at; 130°), duce la o amidă, care, prin închiderea simultană a unui ciclu lactamic, duce la IV. Grupa carbonil de la C^{10} este îndepărtată prin metoda Kijner-Wolff, obținîndu-se V, care, după metilare la azot (cu CH_3I în prezență de hidrură de sodiu) și reducerea grupei amidice (cu hidrură de litiu-aluminiu) trece în VI. Compusul acesta, fiind un racemic, a fost scindat cu ajutorul acidului (+)-dibenzoiltartric, în cei doi enantiomeri; enantiomerul dextrogir s-a dovedit identic cu eterul metilic al (+)-β-Δ^6-dihidro-desoxicodeinei, obținut mai de mult din alcaloidul natural. Aceasta constituie prima dovadă exactă a legăturii punții metilamino-etanice la C^{13}, prevăzută de formula Robinson.

Lucrarea a fost apoi continuată cu un compus obținut din tebaină naturală, dar a cărui identitate cu VI a fost exact stabilită. Prin adiție de apă (cu H_2SO_4 dil.), VI a fost transformat în alcoolul VII. Prin încălzire cu hidroxid de sodiu se saponifică specific grupa CH_3O de la C^4, obținîndu-se VIII, care se oxidează dînd cetona IX. Cele două inele ciclohexanice saturate din IX sînt unite între ele în *trans* (*trans*-decalină); în produsul natural aceste inele sînt condensate *cis*. Izomerizarea are loc în cursul unei reacții de dibromurare

(intrarea a doi atomi de brom în pozițiile 1 și 7) urmată de eliminarea unei molecule HBr, din care rezultă X; în acest compus inelele ciclohexanice sînt unite în *cis*. Hidrogenarea dublei legături din X și o nouă dibromurare (în pozițiile 5 și 7), urmată de eliminare de 2 HBr, are drept urmare închiderea ciclului oxidic și introducerea unei duble legături la $C^7—C^8$ obținîndu-se 1-bromcodeinona (XI). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu, se elimină bromul din poziția 1 și totodată se hidrogenează stereospecific grupa cetonică, obținîndu-se codeina. Demetilarea codeinei pentru a obține morfina a fost apoi efectuată după un procedeu cunoscut (prin încălzire cu clorhidrat de piridină).

Sinteza totală a morfinei după Gates-Tschudi



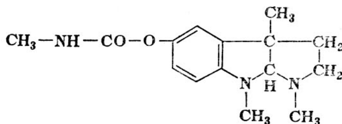
Proprietăți fiziologice. Morfina are asupra sistemului nervos central un efect deprimant, producînd insensibilitate față de durere (efect analgezic); în doză mai mare este un narcotic puternic, putînd duce la pierderea cunoștinței și comă. Efectul deprimant este precedat de o senzație de bună stare. Prin întrebuințare repetată, organismul se obișnuiește cu această otravă, ajungînd să suporte doze mari (morfinism). Intoxicația cronică se manifestă prin slăbire și scăderea facultăților intelectuale. Efecte similare prezintă și derivatul diacetilat al morfinei *(heroina).*

Codeinei îi lipsesc proprietățile narcotice ale morfinei, iar proprietățile analgezice sînt mult diminuate; servește ca medicament contra tusei. Tebaina nu are utilizări medicale, servește însă ca materie primă pentru prepararea unor derivați ai morfinei utilizați în practica medicală.

7. ALCALOIZI CONȚINÎND UN NUCLEU INDOLIC

Un număr mare de alcaloizi conțin un nucleu indolic, de obicei condensat cu alte inele, printre care unul este un al doilea inel heterociclic azotat. Alcaloizii cu nucleu indolic, cum sînt cei din *ergot* și din *rauwolfia*, prezintă o deosebită importanță fiziologică sau ca medicamente.

Alcaloizi cu nucleu indolino-pirolidinic. Fructul viței africane *Physostigma venenosum*, numit *sămînță de calabar*, conține mai mulți alcaloizi printre care *fisostigmina (eserina)*, $C_{15}H_{21}O_2N_3$, este cel mai însemnat. Combinația aceasta conține un nucleu indolic hidrogenat și metilat, condensat cu un nucleu pirolidinic, de asemenea N-metilat (Polonowski, 1916):



Fisostigmină

Prin tratare cu alcalii, fisostigmina se hidrolizează, dînd metilamină, bioxid de carbon și *eserolină*, $C_{13}H_{18}ON_2$, în care grupa CH_3NHCOO este înlocuită prin HO. Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză (Julian și Pikl, 1935).

Fisostigmina este o otravă puternică. Sămînța de calabar era folosită de populațiile din Africa de vest pentru administrarea „justiției divine";

o substanță cu proprietăți vomitive, conținută în coaja seminței, salvează uneori pe acuzat de la o intoxicare mortală.

Alcaloizi derivînd de la acidul lisergic. *Ergotul* sau *cornul secarei (Secale cornutum)* este sclerotul (micelul) uscat al unei ciuperci parazite ce crește pe diferite graminee, dar mai ales pe secară. Astăzi se obține prin cultură. Din cauza efectului constrictor asupra mușchilor uterului (efect oxitocic), ergotul era utilizat pentru ușurarea nașterilor. Afară de aceasta, ergotul produce o constricție a vaselor sanguine periferice, ce poate duce la cangrena extremităților. O boală epidemică gravă (ergotism), mult răspîndită în evul mediu și la începutul epocii moderne, se datora consumului de făină infectată cu cornul secarei.

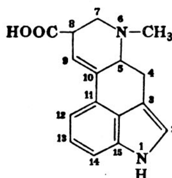
Ergotul conține, în afară de colină, de amino-acizi (tirosină, triptofan, histidină, leucină, acid asparagic, betaină) și de amine biogene (histamină și tiramină), mai mulți alcaloizi. Aceștia sînt greu de izolat în stare pură, din cauza transformărilor pe care le suferă în cursul operațiilor de purificare. De aceea, alcaloizii din ergot, descriși în literatura mai veche, erau produși secundari amorfi sau amestecuri imperfect definite. Izolarea alcaloizilor din ergot în stare pură și stabilirea structurii lor o datorim lucrărilor lui W. A. Jacobs și ale lui A. Stoll (1918—1950).

Cei 12 alcaloizi izolați pînă în prezent din ergot formează șase perechi de compuși izomeri, interconvertibili. Fiecare pereche cuprinde un alcaloid levogir, dotat cu activitate fiziologică, și un izomer dextrogir, fiziologic aproape inactiv. Izomerii dextrogiri se transformă în izomerii levogiri sub acțiunea acizilor slabi (acetic sau fosforic) în soluție etanolică, în timp ce transformarea inversă se produce sub acțiunea alcaliilor în soluție etanolică sau chiar numai la fierbere cu metanol. Izomerii levogiri sînt derivați ai acidului lisergic, iar izomerii dextrogiri sînt derivați ai acidului izolisergic, după cum se va arăta mai departe. Toți alcaloizii din ergot dau prin hidroliză alcalină acid lisergic, alături de alți compuși.

Acidul lisergic, $C_{16}H_{16}O_2N_2$, cristalizat, levogir, este greu solubil în dizolvanții organici neutri, dar ușor solubil în piridină. Prin reducere cu sodiu în alcool amilic, sau catalitic, trece într-un *acid dihidrolisergic*, de unde rezultă prezența unei duble legături alifatice în moleculă. Acidul lisergic conține o grupă metilaminică terțiară și formează săruri cu un echivalent de acid Urmează de aici că cel de-al doilea atom de azot nu are caracter bazic și, cum reacția Zerevitinov arată prezența unui hidrogen activ, este probabil că acest atom de azot este conținut în moleculă sub forma unei grupe NH a unui inel pirolic sau indolic. În același sens pledează și colorația albastră pe care o dă acidul lisergic (și la fel alcaloizii din ergot) cu *p*-dimetilamino-benzaldehidă (reacție Ehrlich).

Prin topirea acidului dihidrolisergic cu KOH se obține 3,4-dimetilindol, alături de alți compuși. Oxidarea acidului lisergic cu acid azotic duce la un acid tricarboxilic, $C_{14}H_9O_8N$, conținînd o grupă metil legată de azot; acest acid trece prin distilare cu calce sodată în chinolină. Prin oxidare se distruge deci nucleul indolic, iar grupa N-metil trebuie să fie conținută în unul din celelalte două inele ale moleculei. Pe baza acestor reacții s-a ajuns la o formulă a acidului lisergic, diferind de aceea exactă numai prin poziția atribuită dublei legături hidrogenabile ($C^5—C^{10}$; Jacobs, 1936).

Lucrări ulterioare au arătat că poziția dublei legături este $C^9—C^{10}$. Acidul lisergic se izomerizează ușor trecînd în *acidul izolisergic*. Acești doi acizi nu sînt izomeri de structură (cum se crezuse), ci stereoizomeri, deosebiți prin poziția grupei carboxil, de o parte, respectiv de alta, a inelului de care este legată. Izomerizarea ușoară se datorește activării atomului asimetric C^8, prin grupa carboxil și dubla legătură 9,10 vecină (racemizare). Molecula mai posedă un al doilea atom de carbon asimetric, C^5 (ceea ce nu ar fi cazul dacă formula cu dubla legătură $C^5—C^{10}$ ar fi cea exactă). În consecință pot exista două perechi de izomeri optic activi: doi acizi lisergici și doi acizi izolisergici, care sînt cu toții cunoscuți (Stoll, 1949).



Acid lisergic

Sinteza totală a acidului lisergic (R. B. Woodward, 1954) a fost efectuată pornindu-se de la acidul N-benzoil-2,3-dihidroindolil-3-propionic (I), care a fost ciclizat prin metoda Friedel-Crafts. Cetona obținută a fost transformată în brom-cetona II care a fost condensată cu etilencetalul N-metilamino-acetonei, obținîndu-se III. Hidroliza, urmată de ciclizare prin condensare crotonică intramoleculară, duce la baza IV ($R = {>}O$ iar $R' = H$). Aceasta dă după acetilare (IV; $R = {>}O$; $R' = COCH_3$), reducere cu hidrură de bor-sodiu (IV; $R = OH$; $R' = COCH_3$), tratare cu clorură de tionil (IV; $R = Cl$; $R' = COCH_3$) și tratare cu cianură de potasiu, un nitril (IV; $R = CN$; $R' = COCH_3$). Prin hidroliza grupelor nitril și acetil și dehidrogenarea pozițiilor

2, 3 cu nichel, s-a obţinut acid (±)-lisergic, identic cu produsul obţinut din alcaloizii naturali.

H_3C–C(O–CH₂–CH₂–O)–CH_2–$NHCH_3$ + II

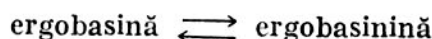
I ($HOOC-CH_2-CH_2$, $N-COC_6H_5$) → 1) $SOCl_2$; 2) $AlCl_3$; 3) Br_2 → II (Br, O, $N-COC_6H_5$) → −HBr →

III ($N-CH_3$, O, $N-COC_6H_5$) → 1) hidrol.; 2) $NaOCH_3$ → IV (R, $N-CH_3$, N–R')

Acidul lisergic sintetic, astfel obţinut, a fost transformat în ergobasină.

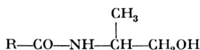
Dietilamida acidului lisergic (LSD), un produs sintetic, este un toxic foarte puternic. În doze de cîteva zecimi de miligram produce halucinaţii şi inconştienţă prelungită, ducînd cu timpul la nebunie.

Structura alcaloizilor din ergot. Cele şase perechi de alcaloizi din ergot se împart în trei grupe, ce se diferenţiază prin produşii de hidroliză. O primă grupă cuprinde perechea:

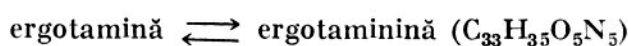


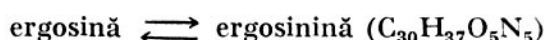
Ergobasina, $C_{19}H_{23}O_2N_3$, levogiră (descoperită simultan în mai multe laboratoare şi numită, de aceea, şi *ergometrină* sau *ergonovină*), se găseşte în ergot alături de enantiomerul dextrogir *ergobasinina (ergometrinina, ergonovinina)*. Ambii alcaloizi dau prin hidroliză acid lisergic şi (+)-2-amino-propanol-(1). Acesta este legat de acid ca amidă, aşa că ergobasina şi ergo-

basinina corespund următoarei formule (R = restul acidului lisergic, resp. izolisergic):



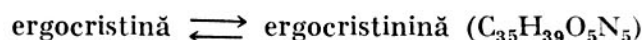
Cea de-a doua grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotaminei*, cuprinde perechile:





Aceşti alcaloizi dau prin hidroliză: acid lisergic, amoniac, acid piruvic, L-prolină şi un al doilea amino-acid anume: L-fenilalanină, în cazul ergotaminei, şi L-leucină, în cazul ergosinei.

Cea de-a treia grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotoxinei*, cuprinde perechile:

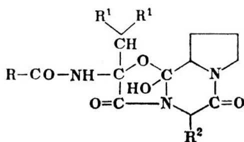




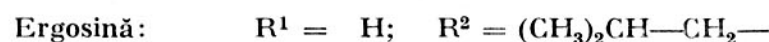


Aceşti alcaloizi dau prin hidroliză: acid lisergic, amoniac, acid dimetil-piruvic, L-prolină şi un al doilea amino-acid anume: L-fenilalanină, L-leucină, respectiv L-valină.

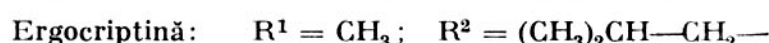
Acizii α-cetonici nu sînt conţinuţi în moleculele alcaloizilor ca atare, ci fac parte, împreună cu cei doi amino-acizi, dintr-o structură mai complicată şi neobişnuită (Barger; Jacobs; Stoll):

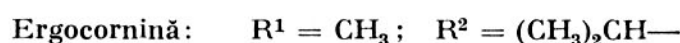








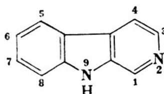




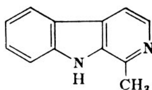
Formula generală a alcaloizilor din ergot (R = restul de acid lisergic)

Alcaloizi indolici cu structură triciclică (nucleu carbolinic). Mai multe grupe de alcaloizi conţin un sistem ciclic compus dintr-un nucleu indolic

condensat cu un nucleu piridinic. Compusul de bază respectiv a fost numit *norharman* sau *β-carbolină*, iar derivatul substituit cu o grupă metil în poziția 1, *harman*. (Numele de α-carbolină revine izomerului cu atomul de azot în poziția 1.)



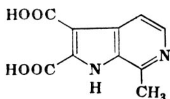
β-Carbolină (norharman)



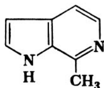
Harman

Printre cei mai simpli alcaloizi cu nucleu carbolinic se numără *harmina*, $C_{13}H_{12}ON_2$, *harmalina*, $C_{13}H_{14}ON_2$ și *harmalolul*, $C_{12}H_{12}ON_2$, izolați din semințele unei plante erbacee, crescînd în stepa Turchestanului *(Peganum harmala)*. Harmina a fost izolată și dintr-o liană sud-americană, numită yage sau caapi *(Anisteria caapi)*.

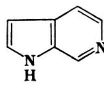
Prin oxidare cu acid cromic, harmina trece în *acidul harminic*, care suferă decarboxilare, la 300°, dînd *apoharmina*. Sistemul ciclic de bază al acestui compus se numește *harmirină*.



Acid harminic

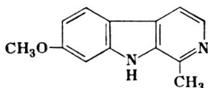


Apoharmină

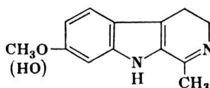


Harmirină

Pe baza acestor reacții de degradare au fost propuse următoarele formule pentru alcaloizii din *Peganum harmala* (Perkin și Robinson, 1919):



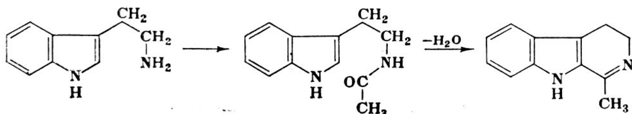
Harmină



Harmalină (Harmalol)

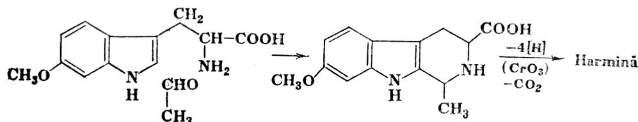
După cum se vede, harmalina este o dihidroharmină și totodată este eterul metilic al harmalolului. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteze.

Dihidroharmanul a fost obținut din triptamină, printr-o metodă analoagă sintezei izochinolinei (p. 711):



Triptamină Acetiltriptamină Dihidroharman

Harmalina şi harmina au fost de asemenea obţinute sintetic prin aplicarea unor reacţii cunoscute. Vom menţiona o sinteză constînd în condensarea 6-metoxitriptofanului cu acetaldehidă, în soluţie apoasă concentrată, la *pH* 7 (Harvey și Robson, 1938):



Alcaloizi indolici cu structuri tetra- şi pentaciclice. Răspîndiţi în numeroase plante, aparţinînd unor familii botanice diferite, sînt o serie de alcaloizi înrudiţi prin structura lor tetra- respectiv pentaciclică. Vom enumera aici numai cîţiva reprezentanţi mai importanţi ai acestor grupe.

Alcaloizi din yohimbehe. Principalul alcaloid din coaja de yohimbehe (a arborelui *Pausinystalia yohimba*, sinonim cu *Corynanthe yohimbe* din fam. *rubiaceelor*) este *yohimbina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, p.t. 234°, dextrogiră. Cîţiva alţi alcaloizi ce însoţesc alcaloidul principal în coaja de yohimbehe, şi sînt izomeri (în majoritate stereoizomeri) cu acesta, sînt: *izoyohimbina*, *aloyohimbina*, *corinantidina (α-yohimbina)*, β-, γ-, *δ-yohimbina* şi *pseudoyohimbina*. Din alt arbore *(Pseudocinchona africane)* au fost izolaţi, în afară de corinantidină, *corinantina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (levogiră), *corinanteina*, $C_{22}H_{26}O_3N_2$ şi *corinanteidina*, $C_{22}H_{28}O_3N_2$.

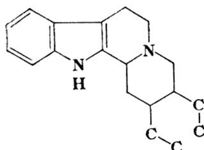
Yohimbina are o acţiune antagonistă adrenalinei asupra sistemului nervos simpatic, provocînd o dilatare a vaselor sanguine periferice, în special a organelor genitale. Coaja de yohimbehe a fost folosită de locuitorii din Camerun şi Congo ca afrodisiac.

Alcaloizii din rauwolfia. Din diferite specii de rauwolfia (fam. *apocynaceelor*), în special din *R. serpentina*, crescînd în India, Ceylon, Africa de sud şi alte regiuni tropicale, au fost izolaţi peste 30 alcaloizi, printre care se numără: *ajmalina*, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, *ajmalinina*, $C_{20}H_{26}O_3N_2$, *serpentina*, $C_{21}H_{22}O_3N_2$, de culoare galbenă, *deserpidina*, $C_{32}H_{38}O_8N_2$, *reserpina*, $C_{33}H_{40}O_9N_2$ şi *rescinamina*, $C_{35}H_{42}O_9N_2$.

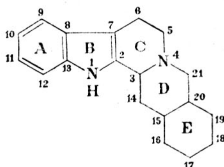
Extractul de rădăcină de rauwolfia este utilizat de secole, în India, ca medicament în stări de supraexcitaţie nervoasă. Acţiunea farmacologică a acestui extract se datorește ultimilor trei alcaloizi menţionaţi mai sus, în special reserpinei. Acest compus, izolat în 1952, a dobîndit o mare importanţă ca medicament hipotensiv şi tranchilizant. Reserpina acţionează asupra sistemului nervos central.

Alcaloizi din alstonia. Din coaja diferitelor specii de alstonia *(A. constricta, A. scholaris, A. spectabilis)*, folosită în China şi în insulele Pacificului ca medicament febrifug, au fost izolaţi mai mulţi alcaloizi printre care cel mai important este *alstonina*, $C_{21}H_{20}O_3N_2$, de culoare galbenă.

Structură. Toţi alcaloizii din această grupă posedă un schelet comun compus din 19 atomi de carbon şi 2 atomi de azot (din care unul aparţine unui nucleu indolic).



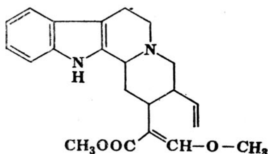
Scheletul alcaloizilor indolici tetra- şi pentaciclici



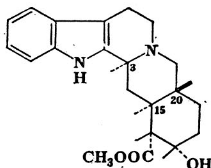
Numerotarea poziţiilor în alcaloizii derivînd de la yohimban şi reserpan

După natura inelului E, alcaloizii aceştia se clasifică în patru subgrupe: *a.* alcaloizi cu inelul E deschis (ex. corinanteina); *b.* alcaloizi cu inelul E carbociclic (ex. yohimbina, reserpina); *c.* alcaloizi cu inelul E heterociclic (ex. δ-yohimbina, alstonina); *d.* alcaloizi cu ciclizare transanulară (şi nucleu indolinic, ex. ajmalina).

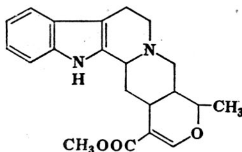
Redăm aici formula cîte unui reprezentant al fiecărei subgrupe şi numai cîteva indicaţii cu privire la metodele utilizate pentru stabilirea structurilor şi configuraţiilor.



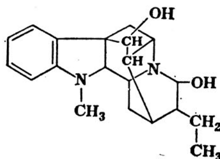
Corinanteină



Yohimbină

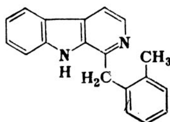


δ-Yohimbină

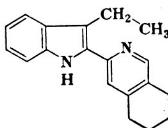


Ajmalină

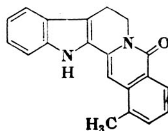
Yohimbina este esterul metilic al unui acid carboxilic, *acidul yohimbic* şi mai conţine în moleculă o grupă de alcool secundar. Dehidrogenarea cu seleniu (o metodă aplicată întîi în grupa steroidelor) este însoţită de eliminarea grupelor carboxil şi hidroxil. Se obţin doi produşi principali de degradare, *yobirina* şi *tetrabirina* (ultimul nume este o prescurtare a denumirii mai vechi greşite, de tetrahidroyobirină). Structurile acestor compuşi au fost confirmate prin sinteze (Clemo, 1946; Julian, 1948). Afară de aceşti doi produşi de degradare se mai formează, la dehidrogenare cu seleniu, un al treilea, *cetoyobirina*, din a cărei structură (Woodward şi Witkop, 1955) se deduce clar poziţia grupei carboxil (transformată în metil) la inelul E.



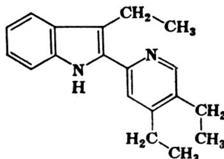
Yobirină



Tetrabirină



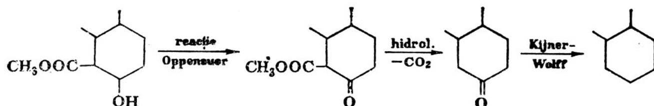
Cetoyobirină



Alstirină

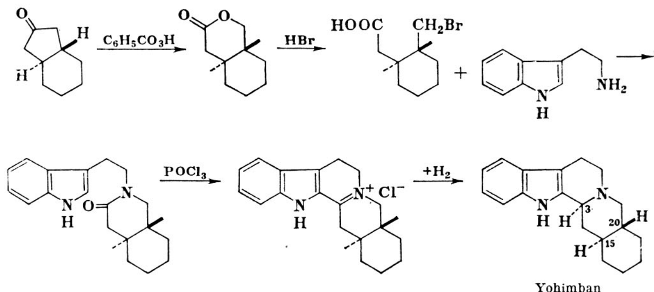
Prin degradare similară cu seleniu a alstoninei şi a δ-yohimbinei, s-a obţinut un produs de degradare diferit, *alstirina*, în care prezenţa a două grupe etil, în locul inelului E, se explică prin structura piranică a acestuia.

Grupa carboxil din inelul E al yohimbinei a fost eliminată prin oxidare la un ester β-cetonic care se decarboxilează la hidroliză; se obţine astfel un derivat fără oxigen, *yohimbanul* (cu inelele D/E *trans*).



Configuraţia yohimbanului (la cei 3 atomi de carbon asimetrici ai săi), stabilită prin studiul reacţiilor yohimbinei, a fost confirmată printr-o sinteză

stereospecifică, pornind de la *trans*-hexahidroindan-2-onă. Prin reacţie Baeyer-Villiger (vol. I) se deschide inelul ciclopentanic obţinîndu-se o lactonă, care trece prin tratare cu HBr într-un derivat *trans*-disubstituit al ciclohexanului. Condensarea cu triptamină, ciclizarea acidă şi hidrogenarea compusului cuaternar pentaciclic obţinut duce la (±)-yohimban (van Tamelen, 1956):

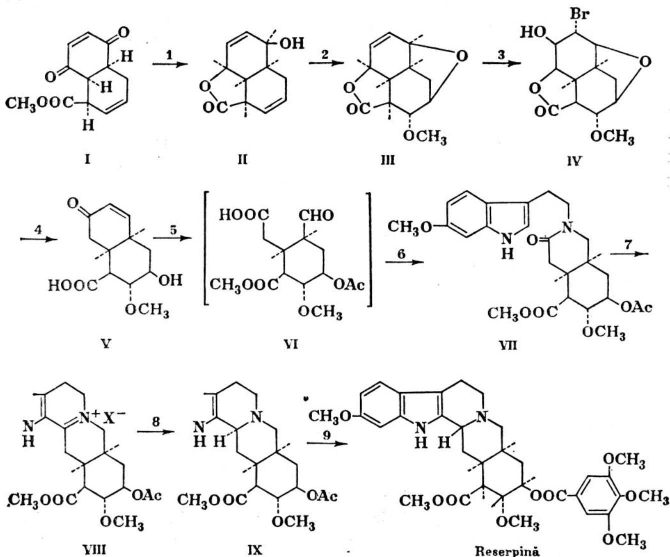


Mai tîrziu a fost realizată şi o sinteză totală a yohimbinei (van Tamelen, 1958).

Structura reserpinei a fost stabilită prin metode similare. Prin hidroliză se obţine, alături de metanol şi de acidul 3,4,5-trimetoxibenzoic, *acidul reserpic*. Oxidarea cu permanganat duce la izolarea unui fragment în care este conservat numai inelul A cu grupa sa metoxil; prin identificarea acestuia s-a dovedit că reserpina derivă de la 6-metoxiindol. Dehidrogenarea reserpinei cu seleniu produce eliminarea tuturor substituenţilor inelului E şi duce la yobirină, acelaşi produs de degradare ca cel obţinut din yohimbină. În modul acesta a fost stabilită structura pentaciclică a moleculei.

Poziţia grupei carbometoxil de la C^{16} a fost determinată în mod similar ca la yohimbină. Prezenţa unui hidroxil la C^{18} rezultă din faptul că acidul reserpic formează uşor o lactonă (ceea ce dovedeşte în plus că substituenţii la C^{16} şi C^{18} sînt în poziţie *cis*). La C^{17} trebuie să existe o grupă OCH_3, căci eliminarea sub formă de apă a grupei HO de la C^{18} duce la enol-eterul unui acid β-cetonic. O degradare analoagă celei efectuate la yohimbină dă naştere unui compus fără substituenţi oxigenaţi la inelul E, *reserpanul* (inelele E/D *cis*), care a fost obţinut şi prin sinteză totală. O serie de reacţii de ciclizare internă au lămurit configuraţiile celor 6 atomi de carbon asimetrici (din poziţiile 3, 15, 16, 17, 18 şi 20) (Schlittler, 1955). În sfîrşit, structura şi configuraţia reserpinei au fost confirmate printr-o sinteză spectaculoasă (Woodward, 1956) redată în schema de la pagina 976.

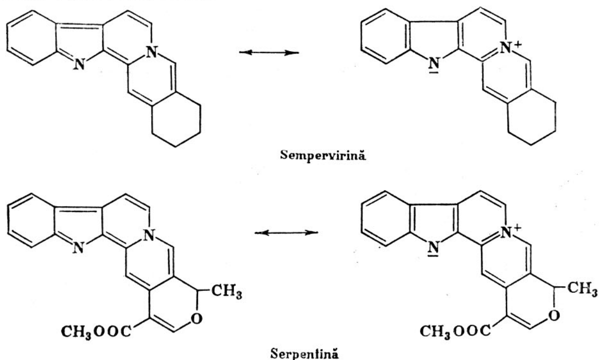
Sinteza totală a reserpinei după Woodward



Reactivi și reacții: Compusul I se obține, prin sinteză dien, din *p*-benzochinonă și esterul acidului pentadienoic. —1. Reducere cu $NaBH_4$, apoi cu izopropoxid de aluminiu și izopropanol, după Meerwein-Ponndorf-Verley. — 2. Br și CH_3OH, apoi CH_3ONa. — 3. N-Bromsuccinimidă în H_2SO_4. — 4. CrO_3 și CH_3COOH, apoi Zn și CH_3COOH. — 5. Esterificare cu CH_2N_2; apoi acetilare cu Ac_2O în piridină; oxidarea dublei legături cu OsO_4 și $HClO_3$, urmată de HIO_4. — 6. Esterificare cu CH_2N_2, apoi condensare cu 6-metoxitriptamină, apoi reducerea baze Schiff cu $NaBH_4$. — 7. Ciclizare cu $POCl_3$. — 8. Reducere cu $NaBH_4$ care duce la izoreserpină (epimeră la C^3). — 9. Scindare cu acid di-*p*-toluil-(—)-tartric și continuarea lucrării cu enantiomerul (—); epimerizare la C^3, prin fierbere cu acid pivalic în xilen; eliminarea grupei acetil prin hidroliză și înlocuirea ei cu grupa 3,4,5-trimetoxibenzoil prin tratare cu clorura respectivă.

Alstonina, serpentina și *sempervirina* (un alcaloid izolat din *Gelsemium sempervirens*, crescînd în America de Nord, fam. *loganiaceelor*), toți de culoare galbenă (spre deosebire de ceilalți alcaloizi ai acestei grupe, incolori) posedă un interesant sistem ciclic aromatic cu caracter amfionic, datorit tendinței

nucleului indolic şi al inelului piridinic vecin de a adopta stare aromatică (Marion; Woodward, 1949):



Sempervirină

Serpentină

Alcaloizi indolici cu structură heptaciclică (alcaloizi din strychnos). Semințele și frunzele de turta-lupului *(Strychnos nux vomica)* conțin doi alcaloizi principali, *stricnina*, $C_{21}H_{22}O_2N_2$ și *brucina*, $C_{23}H_{26}O_4N_2$, precum și *vomicină*, *α-colubrină* și *β-colubrină*, care apar în cantitate mică.

Stricnina este o otravă extrem de puternică; ea acționează asupra sistemului nervos central, producînd convulsii tetaniforme ale mușchilor. Se utilizează pentru stîrpirea animalelor nocive.

Deși stricnina este cunoscută de mult și ușor de obținut în mari cantități, stabilirea structurii ei a întîmpinat greutăți neobișnuite. Cu această problemă s-au ocupat îndeosebi H. Leuchs (după 1908); R. Robinson (după 1909) și H. Wieland (după 1929). Dificultățile provin din faptul că molecula, cu cele șapte cicluri ale ei, nu suferă descompuneri simple, în două sau trei componente ușor de identificat.

Stricnina este o bază tare, monoacidă; cel de-al doilea atom de azot, nebazic, este conținut în moleculă sub forma unei grupe amidice NH—CO. Prezența acestei grupe explică rezultatul hidrolizei bazice, care duce la *acidul stricnic*, $C_{21}H_{24}O_3N_2$, conținînd grupele N (tert.), NH și COOH. Cum prin această hidroliză nu se produce o rupere a moleculei, urmează că grupa NH—CO face parte dintr-un ciclu. Acest ciclu se închide ușor la loc, cu recuperarea stricninei. Cel de-al doilea atom de oxigen, de asemenea inert, aparține unui eter. Prezența unui nucleu indolic în molecula stricninei a fost dovedită prin oxidare cu acid azotic, care duce la acid picric, acid 3,5-dinitrobenzoic și la acidul 5,7-dinitroindol-2-carboxilic. În alte condiții se obține un derivat al hexahidrocarbazolului.

Pe baza reacțiilor de degradare sistematică efectuate s-a stabilit formula de structură a stricninei (R. Robinson, 1946) (fig. 54*a*). Brucina este o dimetoxi-

stricnină (cu grupele CH_3O în pozițiile 2,3). (Punctele negre în formula 54*a* reprezintă, după o convenție propusă de Linstead, atomii de carbon purtînd atomi de hidrogen dirijați deasupra planului inelului.)

Formula stricninei a fost stabilită și prin analiză cristalografică, a unor săruri ale ei, cu raze X (Bijvoet și, independent, Robertson, 1950; fig. 54*b*). Rezultatul acestei cercetări coincide cu cel atins pe cale chimică.

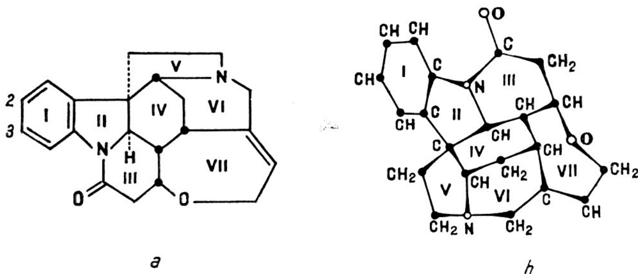


Fig. 54. Structura stricninei: *a*. determinată chimic; *b*. determinată prin analiză cristalografică cu raze X.

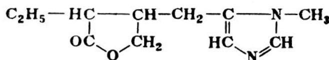
O sinteză totală a stricninei, în circa 30 de trepte, a fost realizată, cu o artă desăvîrșită, de Woodward și colab. (1954).

8. ALCALOIZI CU NUCLEU IMIDAZOLIC

Alcaloizii de jaborandi. Frunzele plantei sud-americane *Pilocarpus jaborandi* și *P. microphyllus* conțin patru alcaloizi, dintre care *pilocarpina*, $C_{11}H_{16}O_2N_2$, dextrogiră și stereoizomerul ei, *izopilocarpina*, sînt cei mai importanți.

Principala acțiune fiziologică a pilocarpinei constă în activarea secreției glandelor salivare, sudoripare, lacrimale etc. Efectul acesta este deci antagonist celui produs de atropină. Se utilizează ca medicament, în oftalmologie.

Prin reacții de degradare sistematică s-a stabilit următoarea structură a pilocarpinei:

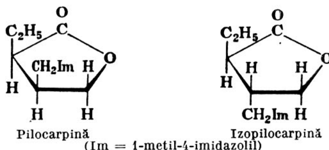


Pilocarpină

Molecula pilocarpinei se compune, după cum se vede, dintr-un inel imidazolic și un inel lactonic, unite printr-o grupă CH_2.

Pilocarpina se transformă ușor, sub acțiunea acizilor sau a bazelor, în izopilocarpina, mai stabilă. Izomeria celor doi alcaloizi este o izomerie

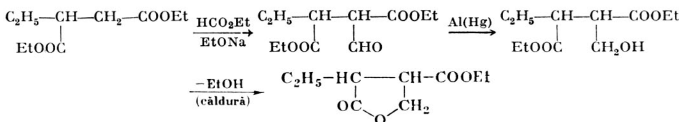
cis-trans, datorită celor doi atomi de carbon asimetrici din inelul lactonic (Langenbeck, 1924). Pilocarpina are configurația *cis*, iar izopilocarpina configurația *trans* (Preobrajenski, 1936):



Pilocarpină Izopilocarpină
(Im = 1-metil-4-imidazolil)

Prin oxidare cu permanganat se obțin, printre alți produși de oxidare, *acidul pilopic* și stereoizomerul său, *acidul izopilopic* (Jowett; Pinner, 1900).

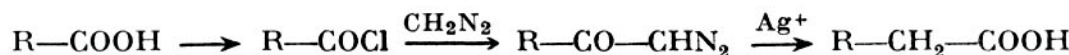
Sintezele acizilor pilopic și izopilopic au fost efectuate pornindu-se de la esterul acidului etilsuccinic (Cicibabin și Preobrajenski, 1930):



Acid pilopic și izopilopic (ester)

Esterul astfel obținut este un amestec a două forme racemice, una lichidă, alta solidă. Prin hidroliza celei dintîi se obține un acid stabil la încălzire, recunoscut ca acidul (±)-izopilopic. Esterul solid dă prin hidroliză acidul (±)-pilopic, care se izomerizează ușor la încălzire, trecînd în forma stabilă. Ambii racemici au fost scindați în enantiomeri cu ajutorul sărurilor de stricnină.

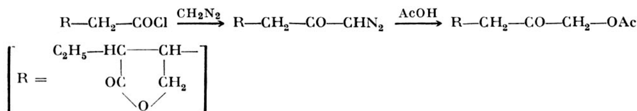
Sinteza pilocarpinei. Acidul (+)-pilopic a fost transformat în omologul său superior, acidul homopilopic, prin lungirea catenei după o metodă cunoscută (vol. I):



$$R—COOH \longrightarrow R—COCl \xrightarrow{CH_2N_2} R—CO—CHN_2 \xrightarrow{Ag^+} R—CH_2—COOH$$

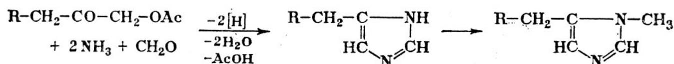
Acidul (+)-*homopilopic* astfel obținut s-a dovedit a fi identic cu produsul obținut din pilocarpină prin oxidare cu permanganat (alături de acizii pilopic și izopilopic).

Clorura acidului (+)-homopilopic dă prin tratare cu diazometan și apoi cu acid acetic, acetatul unei hidroxi-cetone:



$$R—CH_2—COCl \xrightarrow{CH_2N_2} R—CH_2—CO—CHN_2 \xrightarrow{AcOH} R—CH_2—CO—CH_2—OAc$$

Acesta a fost apoi condensat cu formaldehidă şi amoniac, în prezenţa acetatului de cupru, închizîndu-se inelul imidazolic. Metilarea la azot duce apoi la (+)-pilocarpină, identică cu alcaloidul natural:



9. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIZIDINIC

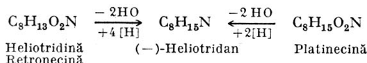
Genul *Senecio* (familia compoziteelor) cuprinde peste 1200 specii de plante, dintre care majoritatea conţin alcaloizi înrudiţi prin structura lor şi caracterizaţi printr-un nucleu pirolizidinic („alcaloizi de senecio"). Alcaloizi cu structură mult asemănătoare se găsesc în plante din genurile *Heliotropium*, *Trachelanthus* şi *Trichodesma* (fam. boraginaceelor) şi din genul *Crotalaria* (fam. leguminoaselor).

Acelaşi alcaloid se întîlneşte adesea în mai multe specii aparţinînd aceluiaşi gen, iar aceeaşi specie conţine de obicei mai mulţi alcaloizi. Din cauza proprietăţilor lor mult asemănătoare, izolarea alcaloizilor în stare pură reuşeşte de multe ori numai prin cromatografie.

Alcaloizii cu nucleu pirolizidinic sînt toxici pentru mamifere, în consecinţă şi plantele care îi conţin sînt otrăvitoare pentru vite. Pînă astăzi, alcaloizii din această clasă nu au găsit aplicaţii terapeutice.

Numărul alcaloizilor cu nucleu pirolizidinic, identificaţi pînă în prezent, trece de 50 şi probabil va mai creşte. Toţi alcaloizii din această grupă sînt esteri, care dau prin hidroliză hidroxi-amine terţiare biciclice cu un atom de azot şi două grupe hidroxil, numite *necine*, şi acizi mono- sau dicarboxilici, numiţi *acizi necici*. Problema structurii alcaloizilor pirolizidinici prezintă deci trei aspecte: 1. structura necinelor; 2. structura acizilor necici; 3. structura alcaloizilor.

Structura necinelor. Alcaloidul *heliotrina*, din *Heliotropium lasiocarpum*, dă prin hidroliză necina $C_8H_{13}O_2N$, numită *heliotridină*. Aceasta conţine două grupe OH, un atom de azot terţiar de care nu este legată o grupă alchil şi o dublă legătură. Prin hidrogenarea acesteia şi înlocuirea grupelor OH cu H s-a obţinut o bază saturată, numită (—)-*heliotridan*:

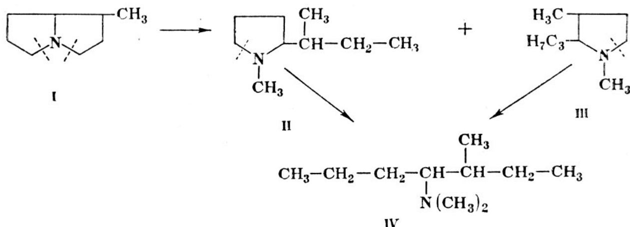


$$C_8H_{13}O_2N \xrightarrow[+4[H]]{-2HO} C_8H_{15}N \xleftarrow[+2[H]]{-2HO} C_8H_{15}O_2N$$

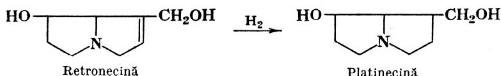
Heliotridină / Retronecină — (—)-Heliotridan — Platinecină

Retronecina, obţinută prin hidroliză bazică din alcaloidul *retrorsină* (din *Senecio retrorsus*), are aceeaşi formulă ca heliotridina dar proprietăţi puţin diferite de ale acesteia, de unde s-a dedus că este un stereoizomer al ei (Barger, 1935). Tratată la fel ca heliotridina, retronecina trece de asemenea în (—)-heliotridan (Konovalova şi Orekov, 1937). *Platinecina*, obţinută din alcaloidul *platifilină* (din *Senecio platyphyllus*), conţine, ca şi celelalte două necine, un atom N şi două grupe HO, dar nu conţine dubla legătură; prin eliminarea grupelor OH trece de asemenea în (—)-heliotridan.

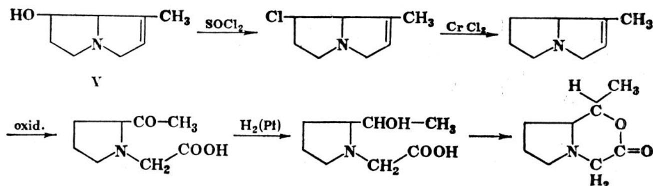
(—)-Heliotridanului i s-a atribuit structura unei *metilpirolizidine* (I), cu poziţia grupei metil încă nedeterminată (Menşikov, 1933). Este de remarcat că substanţa de bază, pirolizidina (v. acolo), era încă necunoscută la acea dată. Structura (—)-heliotridanului a fost stabilită prin degradare Hofmann, urmată de metilare la azot şi hidrogenarea dublei legături formate. Se obţin astfel două pirolidine optic active (II şi III), care dau ambele, prin metilare, degradare Hofmann şi hidrogenare, aceeaşi amină alifatică IV, a cărei structură a fost apoi stabilită prin sinteză. De aci rezultă că (—)-heliotridanul are structura I, a unei 1-metilpirolizidine:



La esterificare, cele două grupe OH din platinecină au reactivitate deosebită. Cea mai reactivă aparţine unui alcool primar căci trece (după protejarea sau eliminarea celeilalte grupe OH), prin oxidare, într-o grupă carboxil; cealaltă grupă OH aparţine unui alcool secundar. Reactivitatea deosebită a grupei OH primare din retronecină este explicabilă prin poziţia ei alilică. Retronecina trece prin hidrogenare în platinecină. S-a ajuns astfel la următoarele formule pentru aceste două necine:

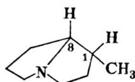


Grupa CH_2OH din retronecină a fost transformată într-o grupă CH_3 (prin protejarea grupei OH secundare, înlocuirea grupei OH primare cu Cl şi reducere). Compusul V astfel obţinut a fost supus următoarelor transformări, care confirmă poziţia dublei legături (Adams, 1942):

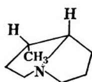


Configurația sterică a principalelor necine este cunoscută în linii largi. Din cauza structurii tetraedrice a atomului C^8, planurile celor două inele ale nucleului pirolizidinic formează între ele un unghi. Atomul H de la C^8 este orientat înspre partea exterioară, *exo*, a moleculei.

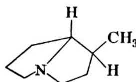
1-Metilpirolizidina posedă doi atomi de carbon asimetrici, C^8 și C^1; pot exista deci două perechi de enantiomeri, formînd doi racemici (N. J. Leonard, 1949):



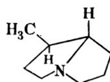
(−)-Heliotridan



(+)-Heliotridan



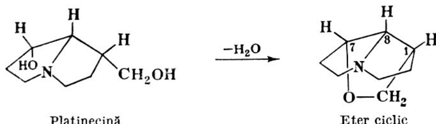
(−)-Pseudoheliotridan



(+)-Pseudoheliotridan

Acești racemici au fost preparați sintetic pe diferite căi. Una din formele levogire s-a dovedit identică cu (—)-heliotridanul obținut din necinele naturale.

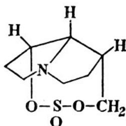
Platinecina elimină ușor o moleculă de apă (cu $POCl_3$) și trece într-un eter ciclic intern, stabil. După cum se constată ușor prin considerarea modelelor stereochimice, acest compus nu poate avea decît o singură configurație, anume cu atomul H de la C^8 în *trans* față de puntea oximetilenică C^1—C^7:



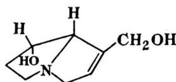
Platinecină Eter ciclic

Urmează de aici că grupa CH_2OH din platinecină și grupa CH_3 din heliotridan, care provine din ea, au aceeași configurație *endo*. În pseudoheliotridan, grupa CH_3 de la C^1 are configurația *exo*.

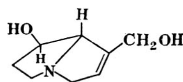
Platinecina, tratată cu clorură de tionil, dă un ester ciclic intern al acidului sulfuros (v. formula); acesta conține o punte C^1—C^7 similară aceleia din eterul ciclic. Prin hidroliza acestui ester se regenerează platinecina. Grupa OH de la C^7 are deci aceeași configurație *endo* ca grupa CH_2OH de la C^1. După cum s-a arătat mai sus, platinecina se formează din retronecină printr-o reacție care nu poate schimba configurația atomului C^7. Grupa OH de la C^7 din retronecină are deci aceeași configurație *endo* ca în platinecină. În schimb heliotridina dă prin hidrogenare catalitică așa-numitul dihidroxiheliotridan, stereoizomer cu platinecina. Acesta nu dă un eter intern cu $POCl_3$ și nu formează un ester cu $SOCl_2$. S-a dedus de aici (și din alte transformări) că grupa OH de la C^7 în heliotridină are configurație *exo*.



Sulfit de platinecină



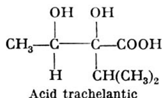
Retronecină



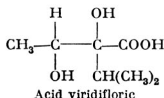
Heliotridină

Structura acizilor necici. Alcaloizii *trachelantina*, *viridiflorina*, *heliotrina*, *lindaflorina* și alții (din plante aparținînd familiei boraginaceelor) dau prin hidroliză *acizi monocarboxilici*.

Din primii doi alcaloizi, menţionaţi mai sus, au fost izolaţi *acidul trachelantic* şi *acidul viridifloric*; aceştia sînt stereoizomeri *treo-eritro*, cu următoarele structuri (Menşikov, 1941, 1947):



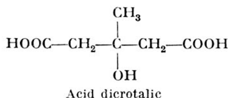
Acid trachelantic



Acid viridifloric

Acidul heliotric din heliotrină este eterul metilic, la grupa OH din poziţia β, a acidului trachelantic. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteză (Adams; Warren, 1952). Se va observa structura izoprenică a acestor acizi.

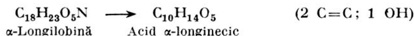
Cel mai simplu acid dicarboxilic, izolat dintr-un alcaloid pirolizidinic, este *acidul dicrotalic* (acid β-hidroxi-β-metilglutaric), obţinut (alături de retronecină) din *dicrotalină*, alcaloidul din *Crotalaria dura* şi *C. globifera* (sinteza: Adams, 1953):

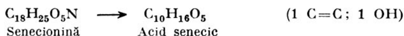


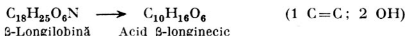
Acid dicrotalic

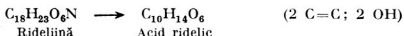
Descoperirea acestui acid în plante prezintă interes fiindcă el este înrudit cu acidul mevalonic, un intermediar esenţial în biosinteza compuşilor cu schelet poliizoprenic (v. p. 905).

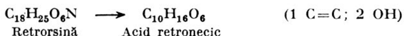
Unii alcaloizi de senecio dau prin hidroliză, pe lîngă necine, *acizi dicarboxilici* cu 10 atomi de carbon. Examinarea formulelor brute arată că aceşti acizi diferă între ei prin numărul dublelor legături şi al grupelor OH, după cum se poate vedea în cazul următorilor acizi necici (primii patru izolaţi din *Senecio longilobus*, al cincilea din *S. retrorsus*):





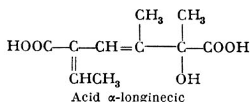


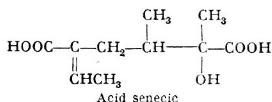


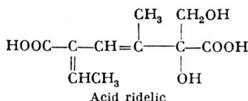


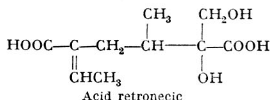
Lucrările pentru stabilirea structurii (Warren; Adams, 1949) au arătat că toţi aceşti acizi necici (şi alţi cîţiva) posedă acelaşi schelet, diferenţiindu-se, aşa cum s-a mai spus, prin numărul şi poziţiile grupelor OH şi ale

dublelor legături (în unele cazuri şi prin izomerie *cis-trans*). Pentru exemplificare se redau formulele cîtorva acizi necici:


Acid α-longinecic

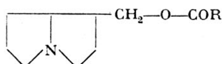

Acid senecic

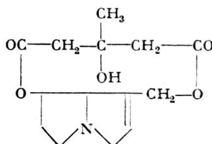

Acid ridelic


Acid retronecic

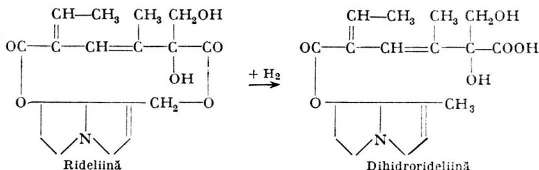
Configuraţiile dublelor legături C=C şi ale atomilor de carbon asimetrici sînt în parte cunoscute.

Structura alcaloizilor. Alcaloizii care dau prin hidroliză un acid monocarboxilic au structuri de tipul I; cei care dau acizi dicarboxilici conţin inele de 11 sau 12 atomi, cu structură neobişnuită. Un inel de 11 atomi se întîlneşte în *dicrotalină.*


I


Dicrotalină

Ca exemplu al unui alcaloid cu un inel de 12 atomi vom menţiona *rideliina.* La hidrogenarea cu paladiu, compusul acesta suferă o interesantă deschidere de ciclu; prin ruperea hidrogenolitică a legăturii C—O din poziţia alilică, se obţine aşa-numita *dihidrorideliină:*


Rideliină Dihidrorideliină

Reacţia aceasta a servit la stabilirea structurii acestui alcaloid: prin oxidarea dihidrorideliinei cu tetraacetat de plumb se elimină un mol CO_2

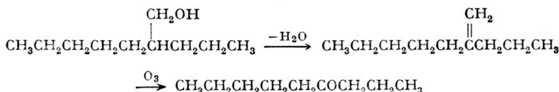
(o reacţie specifică a α-hidroxi-acizilor). Urmează de aici că în rideliină, acidul ridelic este legat prin grupa α-hidroxi-carboxilică de grupa de alcool primar a retronecinei.

10. ALCALOIZI CU NUCLEU CHINOLIZIDINIC

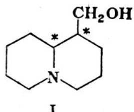
Aşa-numiţii *alcaloizi de lupinee* se găsesc în mai multe genuri din familia leguminoaselor, subfamilia papilionaceelor, de ex. în nipralā *(Lupinus luteus)* şi în alte specii de *Lupinus*, în salcîmul galben *(Laburnum vulgare)*, în *Spartium scoparium* etc., dar au fost găsiţi şi în plante din familiile chenopodiaceelor, berberidaceelor şi papaveraceelor. Toţi conţin nuclee de *chinolizidină* (v. acolo). Acest sistem ciclic a fost de fapt descoperit în alcaloizii de lupinee (vezi mai sus un caz similar la alcaloizii de senecio).

Au fost izolaţi pînă în prezent vreo 50 de alcaloizi de lupinee, printre care cei mai răspîndiţi sînt: *lupinina*, *citisina* şi *sparteina*. Alcaloizii din lupinee sînt toxici; sparteina are aplicaţii în medicină.

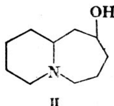
Lupinina, $C_{10}H_{19}ON$, p. t. 69°; lichid p. f. 270°, levogiră, a fost izolată în 1835; formula moleculară a fost determinată de Willstaetter şi Fourneau (1902), care au stabilit că molecula conţine două cicluri cu un atom de azot comun, căci sînt necesare trei degradări Hofmann (trei metilări totale, tratări cu oxid de argint şi descompuneri termice consecutive) pentru a se obţine trimetilamină şi un alcool nesaturat. Această degradare a fost repetată de Karrer (1928), cu diferenţa că, după fiecare treaptă a degradării, produsul a fost hidrogenat. Structura alcoolului saturat, astfel obţinut, a fost stabilită prin deshidratare şi ozonizare; aceasta din urmă duce la *n*-amil-*n*-propilcetonă:



De aici urmează că lupinina are una din următoarele două structuri:



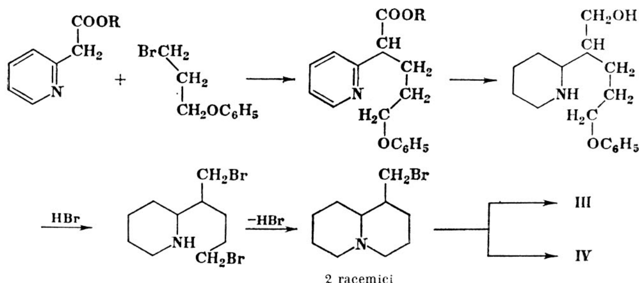
I



II

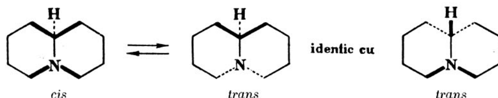
Alegerea s-a făcut pe baza unei sinteze pornind de la esterul acidului piridin-2-acetic, care a fost transformat, cu potasiu metalic, într-un derivat potasic şi apoi condensat cu 1-brom-3-fenoxipropan. Prin reducere cu sodiu şi alcool şi tratare cu HBr, conc., se obţine 1-brommetil-chinolizidina, sub forma unui amestec a doi racemici. Aceştia au fost separaţi prin cristalizare

fracționată și transformați, prin hidroliză, în cei doi stereoizomeri III și IV (Clemo, 1937):



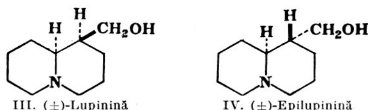
2 racemici

Stereochimia acestor compuși este remarcabilă prin faptul că sistemul ciclic de bază al lupininei, *norlupinanul* sau chinolizidina (care se obține ușor din lupinină), nu prezintă o izomerie *cis-trans* de tipul celei întîlnite la decalină (vol. I), fiindcă atomul de azot își schimbă cu mare ușurință configurația:



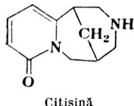
cis *trans* *trans*

Molecula lupininei (formula I) conține doi atomi de carbon asimetrici; sînt deci posibili patru izomeri optic activi sau doi racemici, corespunzînd formulelor III și IV:



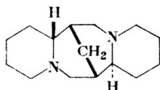
III. (±)-Lupinină IV. (±)-Epilupinină

Citisina, $C_{11}H_{14}ON_2$, conține doi atomi de azot, dintre care unul are funcție de amină secundară. Cel de-al doilea atom de azot este terțiar, iar oxigenul este inert. Compusul are caracter aromatic, căci poate fi bromurat și nitrat. Prin reacții de degradare sistematică s-a stabilit alăturata formulă de structură (Ing; Späth; Galinovsky; 1932—1952) care a fost confirmată prin două sinteze (van Tamelen, 1955; Bohlmann, 1956).

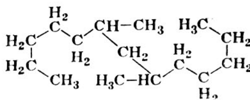


Citisină

Sparteina, $C_{15}H_{26}N_2$, lichid cu p. f. 326°, a fost găsită în natură, atît într-o formă dextrogiră cît și într-o formă levogiră. Prin metilare totală și degradare Hofmann în șase trepte (Moureu, 1905—12) urmată de hidrogenare catalitică după fiecare treaptă (Karrer, 1930), s-a obținut un pentadecan, $C_{15}H_{32}$, a cărui structură de 6,8-dimetiltridecan a fost exact stabilită prin sinteză (Schirm, 1942). Formula corectă a sparteinei a fost propusă de Clemo (1933).



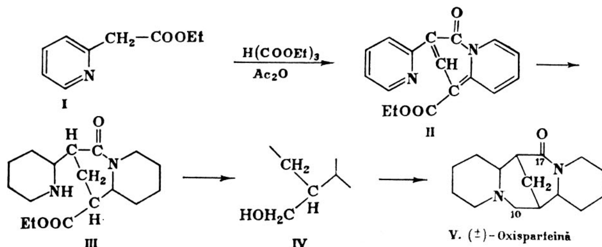
Sparteină



6,8-Dimetiltridecan

Sparteina este rezistentă la oxidarea cu permanganat. Prin oxidare cu fericianură de potasiu dă naștere unui compus care a fost numit oxisparteină, deși numele corect ar fi mai degrabă oxosparteină.

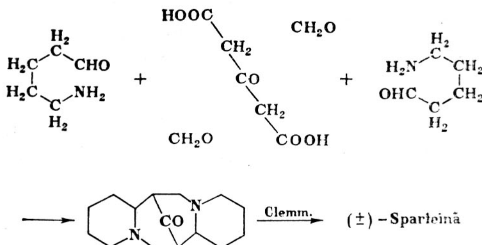
($\pm$)-*Oxisparteina* (V) a fost sintetizată de Clemo (1936), prin condensarea esterului acidului piridin-2-acetic (I), cu ortoformiat de etil, în prezența anhidridei acetice; se obține un compus triciclic (II), care a fost întîi hidrogenat cu PtO_2 (III) și apoi redus după Bouveault (IV); după transformarea grupei CH_2OH în CH_2Br și ciclizare cu KOH, se obține V:



Oxisparteina a fost redusă la sparteină cu hidrură de litiu-aluminiu (Clemo, 1948) și pe cale electrolitică (Galinovsky, 1948). Alte sinteze au fost efectuate de Šorm (1948) și Leonard (1950).

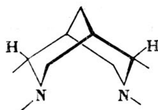
Interesantă este o sinteză a ($\pm$)-sparteinei „în condiții fiziologice". Aldehida δ-aminovalerianică (un produs de degradare biochimică a lisinei) se condensează cu acid aceton-dicarboxilic, în soluție apoasă diluată, la *pH* 13; se aduce apoi *pH*-ul la 8 și se adaugă formaldehidă. 8-Oxosparteina astfel

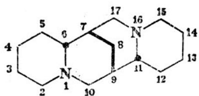
obținută se reduce prin metoda Clemmensen (Anet, Hughes și Ritchie, 1950):



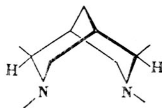
(—)-Sparteina, identică produsului natural, a fost obținută, alături de enantiomerul dextrogir, prin scindarea (±)-sparteinei cu ajutorul acizilor (—)- și (+)-β-camforsulfonic și pe alte căi pornind de la (±)-oxisparteină.

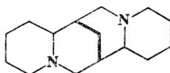
Stereochimia alcaloizilor din grupa sparteinei. Un compus cu scheletul sparteinei posedă patru atomi de carbon asimetrici, la C^6, C^7, C^9 și C^{11}. Configurațiile atomilor C^7 și C^9 sînt interdependente, deoarece acești atomi sînt legați prin puntea C^8, care nu poate lega decît două poziții *cis*. Stereoizomerii posibili sînt deci determinați de configurațiile atomilor de hidrogen de la C^6 și C^{11}, care pot fi *cis* sau *trans* față de puntea C^8. Sînt posibile patru combinații: *cis-cis, trans-trans, cis-trans* și *trans-cis*. Ultimele două ducînd însă la formule de configurație identice, sînt posibili trei diastereoizomeri, fiecare din ei fiind un racemic scindabil în doi enantiomeri. În următoarele formule spațiale, inelele marginale sînt numai indicate:



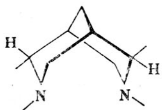


C^6*cis*-C^{11}*cis*
Genisteină
(α-Izosparteină)





C^6*trans*-C^{11}*trans*
Spartalupină
(β-Izosparteină)



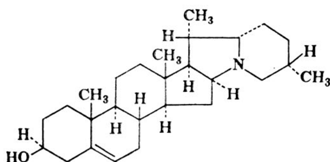


C^6*cis*-C^{11}*trans*
Sparteină

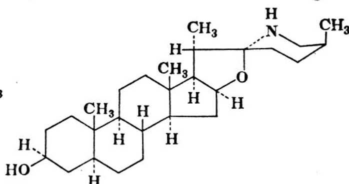
(—)-*Genisteina* a fost izolată din *Cytisus scoparius* și din *Lupinus caudatus*, iar *spartalupina* din *Lupinus andersonii* și din alte plante din familia leguminoaselor-papilionaceelor.

11. ALCALOIZI CU NUCLEU STEROIDIC

Din solanacee, cum sînt cartoful *(Solanum tuberosum)*, pătlăgica roșie *(Solanum lycopersicum)* și alte specii înrudite, au fost izolate mai multe glicozide ale căror agliconi conțin molecule de 27 atomi de carbon și un atom de azot. Toate posedă scheletul colesterolului și o grupă HO în poziția 3 a acestuia. Plantele tinere de cartofi sînt în special bogate în *solanină*, glicozida unei trizaharide (compusă din glucoză, galactoză și ramnoză) cu un aglicon, *solanidina*. Proprietățile și formula empirică a solanidinei sugerează o înrudire cu steroidele, ceea ce s-a confirmat prin dehidrogenare cu seleniu, care duce la hidrocarbura lui Diels (p. 872) alături de 1-etil-5-metil-piridină. Structura a fost stabilită de Prelog (1944) și Jacobs (1945). Configurațiile inelelor A/D sînt aceleași ca în colesterol; a inelelor azotate este încă nesigură.



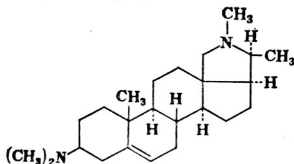
Solanidina



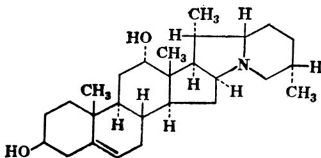
Tomatidina

Tomatina, glicozida izolată din frunzele de pătlăgele roșii și din alte plante înrudite, dă prin hidroliză două molecule de glucoză și cîte una de galactoză și xiloză, alături de agliconul *tomatidina*. Prin reacții de degradare s-a ajuns la un izomer al pregnenolonei (p. 894), cu dubla legătură între C^{16} și C^{17}. Aceasta indică o structură spirocetalică (dovedită de Sato; R. Kuhn; Carmerino; Uhle și alții; 1953).

Printre alcaloizii cu nucleu steroidic mai menționăm *conesina*, izolată din coaja și semințele unui arbust indian *Holarrhena antidysenterica* și din alte plante (grupa alcaloizilor de *kurchi*) (Haworth; Späth).



Conesina



Rubijervina

Din diferite specii de *veratrum* și din alte plante din familia liliaceelor s-au obținut prin extracție directă, sau urmînd hidrolizei, o serie de aminocetone posedînd 27 atomi de carbon în moleculă și schelet steroidic. Din stirigoaie *(Veratrum album)* crescînd în țările cu climă temperată au fost izolați mai mulți alcaloizi, printre care și *rubijervina*, formulată mai sus.

INDEX ALFABETIC

(Semnul * indică menționarea unei substanțe într-o tabelă; litera u. = vezi și paginile următoare. Cifrele tipărite gros indică pagina unde substanța respectivă este studiată amănunțit. Pentru clasele de compuși și reacțiile generale vezi și cuprinsul.)

Plan ed. 5252. Apărut 1974. Bun de tipar 20 X 1974,
Tiraj 18.680. Coli tipar 67,50



Tiparul executat sub comanda
nr. 1424
Intreprinderea Poligrafică
„13 Decembrie 1918"
Str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
București
Republica Socialistă România

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI, 1974

VOL. [illegible]